

Aus der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Johannes Gutenberg - Universität Mainz
(Leiter: Prof. Dr. H.P. Wolff)

Beeinflussung des Alltagsblutdruckprofils Hochdruckkranker
durch Metoprolol und durch CGP 10.217 (Oxprenolol + Hydra-
lazin + Chlorthalidon). Ergebnisse telemetrischer Langzeit-
messungen.

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Würde des Doktors der Medizin
der Johannes Gutenberg - Universität in Mainz
den Medizinischen Fachbereichen
vorgelegt von

Jürgen Emich
aus Neustadt an der Weinstraße
Mainz

1979



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552627_0015

Aus der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Johannes Gutenberg - Universität Mainz
(Leiter: Prof. Dr. H.P. Wolff)

Beeinflussung des Alltagsblutdruckprofils Hochdruckkranker
durch Metoprolol und durch CGP 10.217 (Oxprenolol + Hydra-
lazin + Chlorthalidon). Ergebnisse telemetrischer Langzeit-
messungen.

Inauguraldisertation
zur Erlangung der Würde des Doktors der Medizin
der Johannes Gutenberg - Universität in Mainz
den Medizinischen Fachbereichen
vorgelegt von

Jürgen Emich
aus Neustadt an der Weinstraße
Mainz

1979



Fachbereichsdekan: Professor Dr. E. Straub

1. Gutachter: Professor Dr. B. Krönig

2. Gutachter: Professor Dr. H. Spitzbarth

Beeinflussung des Alltagsblutdruckprofils Hochdruckkranker durch Metoprolol und durch CGP 10.217 (Oxprenolol + Hydralazin + Chlorthalidon). Ergebnisse telemetrischer Langzeitmessungen.

1.	Einleitung	Seite 6
1.1.	Bluthochdruck	6
1.2.	Variabilität und Belastungsverhalten des Blutdrucks bei Blutdruckgesunden und bei Hochdruckkranken	7
1.3.	Behandlungsmöglichkeiten des Bluthochdrucks	9
1.4.	Die zu untersuchenden Substanzen	11
1.4.1.	Pharmakologie und Wirkung der Beta-Rezeptorenblocker	11
1.4.2.	Metoprolol	15
1.4.3.	CGP 10.217	19
1.4.3.1.	Oxprenolol	19
1.4.3.2.	Hydralazin	21
1.4.3.3.	Chlorthalidon	22
1.4.3.4.	Kombinationen der drei beschriebenen Substanzen Oxprenolol, Hydralazin und Chlorthalidon	25
2.	Problemstellung	27
3.	Methode und Patientengut	28
3.1.	Entwicklung	28
3.2.	Apparativer Aufwand	30
3.2.1.	Patientenseitiger Teil	30
3.2.2.	Stationäre Empfangs- und Registriereinheit	36
3.2.3.	Eichung	37

3.3.	Belastungsuntersuchungen	Seite 38
3.3.1.	Standardisierte Perioden	38
3.3.2.	Fahrradergometrie	39
3.4.	Ablauf der Untersuchung	40
3.4.1.	Punktion	40
3.4.2.	Ablauf der Belastungsuntersuchungen	42
3.5.	Auswertung	43
3.5.1.	Kurvenauswertung	43
3.5.2.	Statistische Auswertung	46
3.6.	Patientengut	47
4.	Ergebnisse	50
4.1.	Metoprolol	50
4.1.1.	Standardisierte Perioden	50
4.1.2.	Ergometrie	54
4.1.3.	Nacht	56
4.1.4.	Zusammenfassung	57
4.1.5.	Nebenwirkungen	57
4.2.	CGP 10.217	63
4.2.1.	Standardisierte Perioden	63
4.2.2.	Ergometrie	67
4.2.3.	Nacht	69
4.2.4.	Zusammenfassung	70
4.2.5.	Nebenwirkungen	70
5.	Diskussion	76
5.1.	Methode und Wahl der Patienten	76
5.2.	Wirkung und Wirkungsdauer	78

5.2.1.	Metoprolol	Seite 78
5.2.2.	CGP 10.217	80
5.3.	Wirkungsdifferenzierung	86
5.3.1.	Metoprolol	86
5.3.2.	CGP 10.217	87
5.4.	Beeinflussung des Blutdrucks während der Nacht	89
5.5.	Beeinflussung der Pulsfrequenzen	91
5.6.	Schlußfolgerungen	93
6.	Zusammenfassung	95
7.	Verzeichnisse	97
7.1.	Abbildungsverzeichnis	97
7.2.	Tabellenverzeichnis	98
7.3.	Literaturnachweis	99
	Dank	123
	Lebenslauf	124

1. Einleitung

1.1. Bluthochdruck

Nach den Ergebnissen umfangreicher Untersuchungen kann man davon ausgehen, daß zwischen 15% und 25% aller Erwachsenen an arterieller Hypertonie leiden (100, 132, 146). Das Risiko kardiovaskulärer Folgeerkrankungen nimmt mit steigendem Blutdruck kontinuierlich zu (57). Daher ist die Festlegung einer bestimmten Blutdruckgrenze zur Differenzierung von "blutdruckgesund" und "hochdruckkrank" immer willkürlich, der Übergang ist fließend.

Zur Einteilung der Hypertonie nach Schweregraden stehen die Richtlinien der WHO zur Verfügung (150). Danach bezeichnet man als Grenzbereich (borderline hypertension) jenes Stadium zwischen blutdruckgesund und hochdruckkrank, in welchem Gelegenheitsblutdrucke zwischen 140/90 mmHg und 159/94 mmHg gemessen werden. Das Hypertoniestadium I ist nach den Kriterien der WHO gekennzeichnet durch die wiederholte Feststellung eines Gelegenheitsblutdrucks von systolisch 160 mmHg und höher und/oder diastolisch 95 mmHg und höher. Erste Gefäßveränderungen können in diesem Stadium bereits am Augenhintergrund in Form von enggestellten Arterien gesehen werden (Fundus hypertonicus I). Weitere Zeichen einer hypertoniebedingten Schädigung des kardiovaskulären Systems, d.h. organische Veränderungen, sind noch nicht nachweisbar. Das Hypertoniestadium II ist nach den Kriterien der WHO neben den erhöhten Blutdruckwerten durch die Zeichen

einer kardiovaskulären Hypertrophie gekennzeichnet, welche aus einer linksventrikulären Hypertrophie und einer Hypertrophie der glatten Muskulatur der Widerstandsgefäße bestehen. Diese Gefäßveränderungen können am Augenhintergrund in Form von Kupfer- und Silberdrahtarterien gesehen werden, daneben bestehen Kaliberunregelmäßigkeiten, Gunnsche Kreuzungszeichen und vermehrte Gefäßschlängelungen (Fundus hypertonicus II). Wenn manifeste Organschäden als Folge der Hypertonie eingetreten sind, wie etwa eine akute Dekompensation des linken Herzens, Myokardinfarkt, ein cerebrovaskulärer Insult oder eine zunehmende Niereninsuffizienz, liegt das Hypertoniestadium III vor. Am Augenhintergrund zeigen sich nun Gefäßthrombosen, Exsudate, Blutungen und eventuell ein beidseitiges Papillenödem (Fundus hypertonicus III und IV).

1.1.2. Variabilität und Belastungsverhalten des Blutdrucks bei Blutdruckgesunden und bei Hochdruckkranken

Der Ruheblutdruck des Blutdruckgesunden unterliegt einer cirkadianen Rhythmik. Dabei liegt der niedrigste Blutdruck in der Phase des nächtlichen Tiefschlafs, nach dem Aufwachen steigt er an, gegen Mittag tritt ein leichter Blutdruckabfall ein. Die höchsten Blutdruckwerte werden am frühen Abend erreicht (20, 24, 31, 74, 151). Umfangreiche Untersuchungen, insbesondere intraarterielle kontinuierliche Langzeitmessungen haben gezeigt, daß diese cirkadiane Rhythmus des Blutdrucks auf einem höheren Niveau auch bei Hochdruckkranken erhalten ist. Der Blutdruck des Hochdruckkranken

unterliegt dabei jedoch größeren Schwankungen als der des Blutdruckgesunden (20, 24, 45, 88, 110, 116).

Als dynamische Größe verfügt der arterielle Blutdruck über eine große Variabilität. Neben der Tagesrhythmik des Ruheblutdrucks bestimmen zahlreiche Faktoren wie etwa die körperliche Belastung, emotionelles Verhalten, Körperhaltung, Flüssigkeits- und Nahrungsaufnahme, sexuelle Aktivität, Mastdarm- und Blasenfüllung seine jeweilige Größe (88). Deutlich unterscheiden sich der Blutdruckgesunde und der Hochdruckkranke hinsichtlich der Blutdruckreaktion auf körperliche Belastung. Beim Blutdruckgesunden zeigt sich zu Beginn einer körperlichen Belastung ein Anstieg des arteriellen Blutdrucks, bei länger andauernder Belastung ist mitunter ein geringfügiger Blutdruckabfall zu beobachten, nach Beendigung derselben werden rasch wieder normale Blutdruckwerte erreicht. Das Blutdruckverhalten des Hochdruckkranken ist durch eine überschießende Belastungsreaktion gekennzeichnet, sein Blutdruck steigt bei vergleichbarer Belastung schneller und auf höhere Werte als beim Blutdruckgesunden an. Der Zeitraum, bis nach dem Ende der Belastung wieder die Ausgangsblutdruckwerte erreicht werden, ist deutlich verlängert (15, 88, 89, 120).

1.3. Behandlungsmöglichkeiten des Bluthochdrucks

Die Möglichkeiten der Hochdruckbehandlung sind in erster Linie von der Art der Hypertonie abhängig. Ein kleiner Teil des an sekundärer Hypertonie Erkrankten kann operativ behandelt werden; alle Patienten mit essentieller Hypertonie und der größte Teil der Patienten mit sekundärer Hypertonie sind konservativ zu behandeln. Bei einer sekundären Hypertonie handelt es sich zum überwiegenden Teil um Patienten, bei denen eine Nierenarterienstenose oder eine sonstige einseitige Nierenerkrankung besteht, oder um Patienten mit endokrin aktiven Tumoren der Nebennierenrinde (z.B. Connisches Adenom) und des Nebennierenmarks bzw. des chromaffinen Gewebes (Phäochromocytom). Diese Patienten werden durch das Programm der Hochdruckabklärung erfaßt (90).

Durch eine frühzeitige und wirksame Behandlung läßt sich bei allen Schweregraden der Hypertonie eine Senkung der kardiovaskulären Komplikationen erreichen (56, 57, 58). Dies wird unter anderem belegt durch die Untersuchungsergebnisse von FREIS und Mitarb. (57): Bei diastolischen Blutdruckwerten zwischen 90 mmHg und 114 mmHg betrug während einer durchschnittlichen Behandlungsdauer von 40 Monaten bei einer Gruppe von 186 antihypertensiv behandelten Hypertonikern die Zahl der kardiovaskulären Todesfälle 8, hingegen verstarben im gleichen Zeitraum 19 von 194 unbehandelten Hochdruckkranken an kardiovask. Komplikationen.

In der Praxis besteht bei 95 - 98% aller Hochdruckkranken keine andere Wahl, als innerhalb einer lebenslang durchzuführenden Therapie die Blutdruckwerte symptomatisch in einem

möglichst normotensiven Bereich zu halten (87, 90). Dazu gehört neben der Schaffung einer geordneten Lebensweise (Ausschaltung von Stresssituationen, Ausschluß von übermäßiger körperlicher Belastung) die Verordnung diätetischer Maßnahmen (kochsalzarme Kost, ggfs. Gewichtsreduzierung). Diese Allgemeinmaßnahmen führen in der Regel nicht zu einer ausreichenden Blutdrucksenkung; deshalb ist die Anwendung antihypertensiver Pharmaka in den meisten Fällen nicht zu umgehen. Hierbei stehen uns zur Zeit im wesentlichen sieben Gruppen von Substanzen zur Verfügung (90):

1. Beta-Rezeptorenblocker (z.B. Propanolol, Metoprolol)
2. Saluretika
3. Rauwolfia-Alkaloide (z.B. Reserpin)
4. der sogenannte "falsche Transmitter" Alpha-Methyl-Dopa
5. zentral wirksame Antihypertensiva vom Typ des Clonidin
6. Vasodilatoren (z.B. Hydralazin, Prazosin)
7. adrenerge Neuronenblocker vom Typ des Guanethidin

Diese einzelnen Substanzen unterscheiden sich sowohl hinsichtlich ihres Wirkungsmechanismus, des Wirkungseintritts und der Wirkungsdauer als auch in ihrer Wirkungs-dynamik, d.h. in einem unterschiedlichen blutdrucksenkenden Effekt auf den Ruheblutdruck und auf den Belastungsblutdruck. Darüberhinaus haben sie unterschiedliche, zum Teil dosisabhängige Nebenwirkungen. Oft ist eine Kombination antihypertensiver Substanzen einer Monotherapie vorzuziehen, da einige von ihnen sich in ihrem antihypertensiven Effekt addieren. Dadurch lassen sich die Einzelsubstanzen niedrig dosieren, womit das Nebenwirkungsrisiko der Einzelsubstanzen verringert wird.

1.4. Die zu untersuchenden Substanzen

1.4.1. Pharmakologie und Wirkung der Beta-Rezeptorenblocker

Die Erfolgsorgane, an denen Adrenalin und Noradrenalin angreifen, reagieren mit unterschiedlicher Empfindlichkeit auf adrenerge bzw. antiadrenerge Pharmaka. AHLQUIST postulierte daher bereits 1948 zwei verschiedene adrenerge Rezeptorengruppen, Alpha- und Beta-Rezeptoren (7). Spätere Arbeiten, insbesondere von BLACK und Mitarb., bestätigten seine Hypothese (21, 22). Die Alpha-Rezeptoren vermitteln z.B. eine Verminderung der Insulinsekretion, Vasokonstriktion und Konstriktion der Bronchialmuskulatur, während die Beta-Rezeptoren unter anderem eine Zunahme der Kontraktionskraft und der Herzfrequenz bewirken. LANDS und Mitarb. führten 1967 eine weitere Unterteilung der Beta-Rezeptoren auf Grund von Wirkungs- und Strukturbeziehungen in β_1 - und β_2 -Rezeptoren durch (94). Typische, durch die Stimulierung von β_1 -Rezeptoren hervorgerufene Effekte sind z.B. am Herzen eine Zunahme der Frequenz und der Kontraktionskraft, eine Erschlaffung der Herzmuskulatur, Kardiogenese und Lipolyse. Zu den von β_2 -Rezeptoren vermittelten Wirkungen rechnet man neben der Vasodilatation und der Glykogenolyse vor allem die Erschlaffung der Bronchialmuskulatur (60).

Seit etwa 12 Jahren werden Beta-Rezeptorenblocker in der Therapie der arteriellen Hypertonie verwendet. Ihr Hauptwirkungsmechanismus besteht in einer Blockade kardialer Beta-Rezeptoren, wodurch die Überleitung überschüssiger

sympathischer Impulse gehemmt wird (u.a. 46, 77). Weiterhin ist eine renal-humorale Wirkungskomponente bekannt. Hierbei soll über eine Blockade renaler Beta-Rezeptoren die Freisetzung von Renin aus den juxtaglomerulären Zellen verringert werden und so durch eine verminderte Zirkulation von Angiotensin der Blutdruck gesenkt werden (34, 38). Als ein weiterer Mechanismus der Blutdrucksenkung wird eine zentrale Beta-Sympatholyse diskutiert, über deren Wirkungsmechanismus bislang noch wenig bekannt ist (42, 78, 96).

LJUNG und Mitarb. vermuteten 1967 erstmalig einen kardioprotektiven Effekt von Beta-Rezeptorenblockern, als sie nach siebenmonatiger Metoprololgabe im Portalvenenpräparat von Ratten auf elektrische Stimulation hin eine signifikant schwächere Reaktion als in Vergleichspräparaten beobachteten (98). Dieser Effekt wurde auf eine verminderte Freisetzung von Noradrenalin zurückgeführt. Inzwischen ließ sich die vermutete kardioprotektive Wirkung von Beta-Rezeptorenblockern in einer Reihe von langfristig angelegten klinischen Studien bestätigen. BERGLUND und Mitarb. verglichen retrospektiv den Krankheitsverlauf von 635 mit einem Beta-Rezeptorenblocker behandelten Hypertonikern mit dem Krankheitsverlauf von 391 unbehandelten Hochdruckkranken; bei beiden Patientengruppen handelte es sich um Männer im Alter von 47 - 57 Jahren. In der behandelten Gruppe lag die Zahl erlittener Myokardinfarkte wie auch sonstiger kardial bedingter Todesfälle deutlich niedriger als bei den unbehandelten Hochdruckkranken (19). WILHELMSSON und Mitarb. gaben in einer randomisierten Studie 230 Patienten, die nach einem Myokardinfarkt das Krankenhaus

verließen, 400 mg Alprenolol/die bzw. ein Placebo (148). Reinfarkte traten bei beiden Gruppen in derselben Häufigkeit auf, die Zahl plötzlicher Todesfälle jedoch war in der Patientengruppe, welche Alprenolol erhielt, deutlich verringert. In einer ähnlichen Untersuchungsreihe stellten AHLMARK und Mitarb. unter der Therapie mit Alprenolol sogar eine Verminderung der Reinfarktrate fest (6). In einer multizentrischen Doppelblindstudie von GREEN erhielten 3038 Infarktpatienten während des Zeitraumes von der ersten bis zur vierten Woche nach dem Infarkt ereignis 200 mg Practolol pro die bzw. ein Placebo. Obwohl die Studie wegen Berichten über eine angebliche Toxizität von Practolol vorzeitig beendet werden mußte, ließ sich als Resultat eine deutliche Verminderung der Gesamtmortalität innerhalb der mit dem Beta-Rezeptorenblocker behandelten Gruppe sichern, die vorzugsweise Patienten mit einem überstandenen Vorderwandinfarkt betraf. Darüberhinaus konnte unter der Therapie mit Practolol eine Verminderung plötzlicher Todesfälle sowie eine Verminderung kardialer Symptome wie Herzrhythmusstörungen und Angina pectoris beobachtet werden (67).

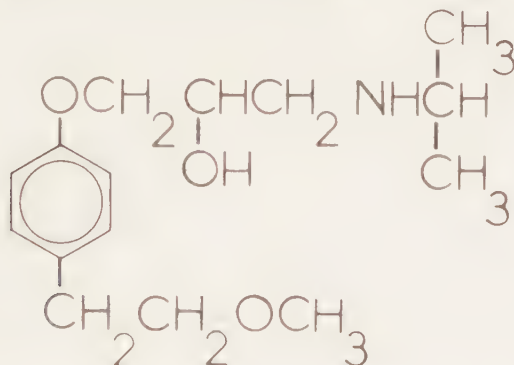
Ein im Vergleich zu anderen antihypertensiven Substanzen wesentlicher Effekt der Beta-Rezeptorenblocker besteht darin, daß der auf körperliche Belastung hin erfolgende Blutdruckanstieg starker gememmt wird, als es der Ruheblutdrucksenkung entspricht; d.h., daß Belastungsblutdruckspitzen bevorzugt kupiert werden (45, 77, 102, 124).

Die einmalige Gabe eines Beta-Rezeptorenblockers in therapeutischer Dosierung senkt den Blutdruck nur wenig, da es neben einer Verminderung des Herzzeitvolumens zu einer initialen Erhöhung des peripheren Widerstandes kommt (142). Erst nach einigen Behandlungstagen tritt eine deutliche Blutdrucksenkung ein, da nun der periphere Widerstand auf das Niveau vor Behandlungsbeginn bzw. darunter sinkt, bei gleichzeitig bleibend vermindertem Herzzeitvolumen (39, 52, 138). Es hat sich gezeigt, daß die Wirkungsdauer von Beta-Rezeptorenblockern nach einmaliger und besonders bei wiederholter Gabe länger ist, als auf Grund der gemessenen Plasmakonzentration anzunehmen wäre (68). Daher ist es möglich, bei den meisten Präparaten mit einer zweimaligen Verabreichung pro Tag, eventuell auch mit einer einmaligen täglichen Dosis den gewünschten therapeutischen Effekt zu erzielen bzw. aufrechtzuerhalten:

Kontraindikationen für Beta-Rezeptorenblocker bestehen in einer manifesten Herzinsuffizienz, Bradykardie und bei Asthma bronchiale (44, 90, 103, 140). Eine relative Kontraindikation besteht bei insulinpflichtigem Diabetes mellitus. Hier, wie auch unter oraler antidiabetischer Therapie, kann eine Neigung zu Hypoglykämien verstärkt werden. Sie ist auf eine Verminderung der Glukosefreisetzung aus den Glykogenvorräten der Skelettmuskulatur zurückzuführen. Insbesondere bei insulinpflichtigen Diabetikern vermögen Beta-Rezeptorenblocker die Symptome einer Hypoglykämie (Tachykardie, Ängstlichkeit, Schwitzen) zu kaschieren (103).

1.4.2. Metoprolol

Metoprolol gilt im Vergleich zu anderen bisher bekannten Beta-Rezeptorenblockern als kardioselektiv, es wird dieser Substanz eine nur geringe vasokonstriktorische Wirkung auf die glatte Muskulatur der Bronchien und der Gefäße zugeschrieben (4, 48, 135). Metoprolol ist unter den Handelsnamen Beloc^R und Lopresar^R im Handel, die chemische Bezeichnung ist Di-(±)-1-isopropylamino)-3-(p-(2-methoxyäthyl)phenoxy)-2-propanolol mit der Strukturformel (78).



Metoprolol wird als Tartrat oral gegeben, es verfügt über eine gute Wasserlöslichkeit und wird bei einer Resorptions-halbwertszeit von nur 12 Minuten in weiten Darmbereichen resorbiert (115). Der Transport im Blut geschieht zum größten Teil frei, nur 12% werden an Serumproteine gebunden. Die biologische Verfügbarkeit von Metoprolol beträgt nach der ersten Leberpassage 55%. Nach einer halben Stunde wird die maximale Plasmakonzentration erreicht. Es kommt zu einer guten Verteilung von Metoprolol auch im extravasalen Raum, nach einer Stunde ist das Gleichgewicht zwischen Plasma- und

Gewebskonzentration hergestellt. Metoprolol kumuliert hauptsächlich im Gehirn, im Herzen, in der Leber und in der Lunge. Das Konzentrationsverhältnis Gehirn:Plasma beträgt 5:1 (25, 76, 78). Die Serumhalbwertszeit von Metoprolol beträgt drei Stunden, die biologische Halbwertszeit beträgt unabhängig von der Dosis und der Art der Verabreichung 6,4 Stunden (27, 28, 78). Der Abbau von Metoprolol findet hauptsächlich in der Leber statt. Es wird zu 95% im Urin ausgeschieden, davon sind 3% unverändert. Ein ebenfalls β_1 -selektiver Metabolit von Metoprolol konnte nachgewiesen werden, jedoch ist dessen blockierende Wirkung auf Beta-Rezeptoren sechs- bis achtmal geringer als die der Ausgangssubstanz. Metaboliten von pharmakologischer Bedeutung und insbesondere nicht kardioselektive Metaboliten, wie sie etwa von Acebutolol bekannt sind, konnten für Metoprolol noch nicht nachgewiesen werden (29).

Die Hauptwirkungsdeterminante von Metoprolol besteht wie bei allen anderen Beta-Rezeptorenblockern in einer direkten Blockade der Beta-Rezeptoren des Herzens, wodurch das Schlagvolumen und die Pulsfrequenz vermindert werden. Dieser Effekt beeinflusst den systolischen Blutdruck stärker als den diastolischen, er ist unter Belastung stärker ausgeprägt als unter Ruhebedingungen (45, 79, 91, 135).

Metoprolol besitzt eine höhere Kardioselektivität als andere bisher entwickelte Beta-Rezeptorenblocker. Dies konnte im Tierversuch mehrfach gezeigt werden (3, 4, 36, 37, 76). Dazu ist jedoch anzumerken, daß alle bisher bekannten β_1 -selektiven (kardioselektiven) Beta-Rezeptorenblocker in höherer Do-

sierung auch β_2 -Rezeptoren blockieren und dann unter anderem auch vaso- und bronchokonstriktorisch wirken (35). Die Frage nach der Kardioselektivität eines Beta-Rezeptorenblockers ist daher immer auch eine Frage der Dosierung des gewählten Präparates. Von klinischer Relevanz mag sein, daß unter der Gabe von Metoprolol in therapeutischer Dosierung eine geringere Hemmung des bronchodilatatorischen Effekts von Isoprenalin beobachtet wurde als unter der Gabe von Propranolol (137).

Ein weiterer, ebenfalls allen Beta-Rezeptorenblockern gemeinsamer Wirkungsmechanismus von Metoprolol besteht in einer Blockade renaler Beta-Rezeptoren. Hierbei bewirken Metoprolol und Propranolol eine gleichwertige Hemmung der Reninfreisetzung (12, 34, 71, 84). Diskutiert wird darüberhinaus noch eine zentrale Wirkungskomponente auf den Blutdruck. Als Angriffspunkt wird eine Blockade von Beta-Rezeptoren im Hypothalamus vermutet, die eine Verminderung der gesamten Sympathikusaktivität bewirken soll (42, 96, 147).

Die Wirkung von Metoprolol auf den Stoffwechsel ist gering. Metoprolol vermag eine durch Adrenalingabe provozierte Erhöhung des Blutzuckerspiegels geringfügig zu senken. Die Hersteller weisen daher auf eine möglicherweise eintretende Pseudo-Hypoglykämie hin. Allgemein sind β_1 -selektive Adrenorezeptorenblocker für eine Hochdrucktherapie bei Diabetikern eher geeignet als nicht kardioselektive Beta-Rezeptorenblocker, da sie den Glukosestoffwechsel weniger beeinflussen (35). Der nach Adrenalingabe angestiegene Laktatspiegel wird durch Metoprolol nur unwesentlich beeinflusst, ebenfalls ab-

geschwächt wird ein Anstieg der freien Fettsäuren im Blut. Nach Stimulierung mit Noradrenalin fällt dieser Stoffwechseleffekt von Metoprolol bedeutend schwächer aus (4).

Kontraindikationen für Metoprolol bestehen wie für alle Beta-Rezeptorenblocker in einer manifesten Herzinsuffizienz, Bradykardie und bei Asthma bronchiale. Eine relative Kontraindikation besteht bei Diabetes mellitus.

Im Tierversuch erwies sich Metoprolol auch in hoher Dosierung als nicht toxisch (26). Bekannt wurde der Suizidversuch eines Neunzehnjährigen aus England, der 200 Tabletten zu 50 mg Metoprolol zu sich genommen hatte (47). Das entsprach einer Dosis von 160 mg/kg Körpergewicht. Er wurde zyanotisch in die Klinik eingeliefert, die Herztöne waren nicht mehr zu hören, der Blutdruck konnte nicht mehr gemessen werden. Die Pulsfrequenz lag zwischen 60 und 70 Schlägen pro Minute. Die EKG-Ableitungen fielen normal aus. Nach zwei Tagen Klinikaufenthalt konnte der Patient wieder entlassen werden.

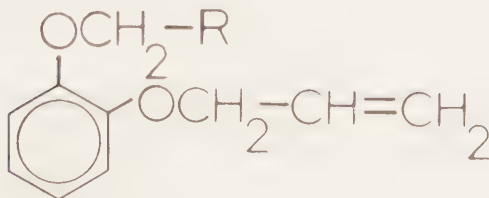
1.4.3. CGP 10.217

CGP 10.217 ist ein Kombinationspräparat aus einem Beta-Rezeptorenblocker, einem Vasodilatator und einem Diuretikum in folgender fester Zusammensetzung pro Tablette:

Oxprenolol	80 mg
Hydralazin	25 mg
Chlorthalidon	10 mg

1.4.3.1. Oxprenolol

In dem zu untersuchenden Kombinationspräparat CGP 10.217 ist der Beta-Rezeptorenblocker Oxprenolol, Handelsname Trasicor^R, in einer Dosierung von 80 mg pro Tablette enthalten. Die chemische Bezeichnung ist (1-(o-allyloxiphenoxi)-3-isopropylamino-2-propanolhydrochlorid mit der folgenden Strukturformel (32):



Oxprenolol wird als Hydrochlorid oral gegeben, im Magen-Darmmilieu ist eine nahezu vollständige Resorption gegeben (129).

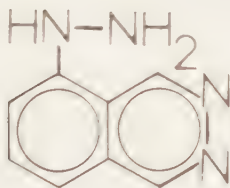
Die prozentuale biologische Verfügbarkeit von Oxprenolol ist bislang unbekannt, sie wird hoch und dosisunabhängig vermutet (117). Der Löslichkeitskoeffizient in Oktanol/Wasser beträgt 0,43 (72). Oxprenolol kumuliert in der Lunge, im Herzen und in der Leber. Die Serumhalbwertszeit beträgt 2-3 Stunden, der Abbau erfolgt hauptsächlich durch Biotransformation in der Leber. Zwischen 70 und 95% der gegebenen Dosis können als Metaboliten im Urin nachgewiesen werden, Metaboliten mit pharmakologischer Relevanz befinden sich nicht darunter (117). Oxprenolol wirkt nicht kardioselektiv, es hemmt den bronchodilatatorischen Effekt von Katecholaminen (32, 105, 107, 140).

In klinischen Tests hat sich Oxprenolol als ein auch in der Praxis wirksames Antihypertensivum erwiesen (41, 50, 149). Nebenwirkungen traten in insgesamt 15% aller beobachteten Fälle auf, sie wurden meist als leicht empfunden. Sie waren hauptsächlich zentral: Schwindel, Schlafstörungen, Alpträume. Außerdem traten gastrointestinale Nebenwirkungen wie Übelkeit und Diarrhoe auf. Bei 0,2% der mit Oxprenolol behandelten Hochdruckkranken wurden Bradykardie, Bronchospasmus oder Dyspnoe beobachtet. Stoffwechselfparameter und das Körpergewicht werden von Oxprenolol nicht beeinflusst (41, 61, 141, 149).

Kontraindikationen für Oxprenolol bestehen in einer manifesten Herzinsuffizienz, Bradykardie und Asthma bronchiale. Diabetes mellitus ist als eine relative Kontraindikation anzusehen.

1.3.2.2. Hydralazin

Seit der erstmaligen Beschreibung im Jahre 1953 kommt Hydralazin (2-Hydrazinophthalazin) bzw. seinem gleichwertig wirkenden Derivat Dihydralazin (1,4 Dihydrazinophthalazin) eine wichtige Rolle in der Therapie der arteriellen Hypertonie zu (55, 70, 109, 125, 127, 136). Hydralazin, Handelsname Apresolin[®], ist in der Dose 25 mg in einer Dosierung von 25 mg pro Tablette enthalten. Es hat die folgende Strukturformel (17, 18):



Der Wirkungsmechanismus von Hydralazin besteht in einer Vasodilatation durch direkte Einwirkung auf die glatte Gefäßmuskulatur der Peripherie (2). Infolge dieser Gefäßerweiterung erfolgt eine reflektorische Steigerung der Pulsfrequenz, die einen Teil der blutdrucksenkenden Wirkung wieder aufhebt. Sie wird von vielen Patienten als unangenehm empfunden, sie lässt sich jedoch durch die zusätzliche Gabe von Beta-Rezeptorenblockern gut verhindern (90).

Auf Grund vielfältiger Nebenwirkungen wird eine Monotherapie des Bluthochdrucks mit Hydralazin nur selten angewandt. Die

bestehen neben der erwähnten Steigerung der Pulsfrequenz in einer Flüssigkeitsretention; bereits in einem Dosisbereich von 50 - 100 mg pro Tag können Kopfschmerzen, orthostatischer Blutdruckabfall, Schwächegefühl, pectangiöse Beschwerden und Parästhesien der Extremitäten beobachtet werden. Weiterhin können gastrointestinale Beschwerden wie Nausea, Erbrechen, Diarrhoe, intestinale Spasmen und Magenulcera auftreten, mit einem Anstieg der Triglyceride und des Cholesterinspiegels ist zu rechnen. Bei einer Gabe von mehr als 200 mg pro Tag können lokale Ödeme und allergische Reaktionen auftreten, darüberhinaus kann es zur Entwicklung eines positiven LE-Zellphänomens kommen (8, 73, 75, 86, 90).

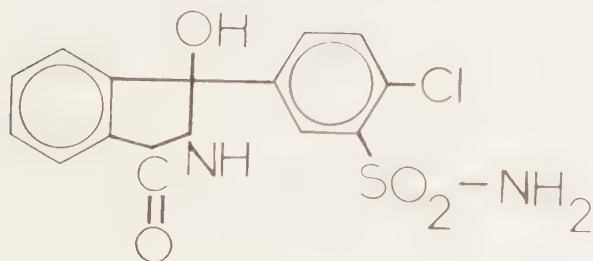
1.4.3.3. Chlorthalidon

Durch ihre milde, aber zuverlässige antihypertensive Wirkung haben sich die Diuretika einen festen Platz in der Hochdrucktherapie erobert. In vielen Ländern stehen sie in der Behandlung des Bluthochdrucks an erster Stelle (99). Diuretika wirken nur bei Hypertonikern blutdrucksenkend. Durch Kombination mit anderen blutdrucksenkenden Substanzen wird ihr Effekt verstärkt (11, 82, 99, 124). Die Blutdrucksenkung erfolgt dabei in zwei Phasen: In der akuten Phase ist der Blutdruck leicht erniedrigt, das Herzzeitvolumen ist vermindert, der periphere Widerstand ist sogar erhöht. In der chronischen Behandlungsphase ab etwa der zweiten Woche ist dann der Blutdruck stärker gesenkt, das Herzzeitvolumen ist wieder normal und der periphere Widerstand ist nun vermindert (99). Die an-

fängliche Abnahme des Herzzeitvolumens ist im wesentlichen eine Folge der akuten Verminderung des Plasmavolumens. Für die chronische Blutdrucksenkung durch Diuretika ist in erster Linie die negative Natriumbilanz verantwortlich (11, 49, 82, 108, 124, 139). Die Ursache für den blutdrucksenkenden Effekt des Natriumentzugs ist bislang noch unbekannt, es konnte lediglich gezeigt werden, daß unter Natriumentzug die Empfindlichkeit der glatten Gefäßmuskulatur gegenüber vasopressorischen Substanzen herabgesetzt ist (23, 85, 99).

1940 beobachteten MANN und Mitarb., daß Sulfanilamid die Kohlensäureanhydratase, ein Enzym, das an der Regulation des Ionenaustausches zwischen Harn und Tubuluszelle beteiligt ist, zu hemmen vermag (106). 1949 führte SCHWARTZ den klinischen Nachweis der diuretischen Wirkung der Chlorithiazide, einer neuentwickelten Reihe von Substanzen aus der Gruppe der Sulfonamide (128). In der darauffolgenden Zeit fand die Entwicklung sulfymylierter Benzophenone und Isoindoline mit intensiver diuretischer Wirkung statt, darunter auch Chlorthalidon (65).

Es handelt sich um 1-oxo-3-(3-sulfymyl-4-chlorphenyl)-3-hydroxi-isoindolin mit der folgenden Strukturformel (133):



Chlorthalidon, Handelsname Hygroton^R, ist in CGP 10.217 in einer Dosis von 10 mg pro Tablette enthalten. Es ist wenig wasserlöslich, in basischem Milieu ist die Löslichkeit verbessert. Chlorthalidon ist oral verabreichbar, nach intravenöser Applikation werden bei gleicher Dosis höhere Gewebskonzentrationen erreicht. Nach oraler Gabe tritt das Wirkungsmaximum nach etwa 12 Stunden ein, die Wirkung ist 48 Stunden nachweisbar, in Einzelfällen kann sie bis zu 72 Stunden anhalten (104, 134). Chlorthalidon wird in die Nieren, die Leber, die Muskulatur und in die Milz eingelagert, nicht jedoch in das Fettgewebe. Innerhalb von 24 Stunden werden 90% der Ausgangssubstanz unverändert ausgeschieden (113, 131, 132, 133). Die Toxizität von Chlorthalidon ist gering, die Letaldosis LD₅₀ liegt bei verschiedenen Tierspezies über 5 g/kg Körpergew. (131).

Unter der Behandlung mit Chlorthalidon tritt die blutdrucksenkende Wirkung nur bei Hypertonikern, nicht jedoch bei Normotonikern ein (131, 143). OGILVIE beobachtete den größten antihypertensiven Effekt bei einer Tagesdosis von 100 mg. Eine Erhöhung der Tagesdosen ergab keinen zusätzlichen blutdrucksenkenden Effekt (111).

Die Nebenwirkungen von Chlorthalidon bestehen, wie bei den übrigen Diuretika der Thiazidgruppe, in einer Erniedrigung des Serumkaliums, Müdigkeit und Abgeschlagenheit, Parästhesien der Extremitäten. Darüberhinaus können pektangiose Beschwerden auftreten. Die Glukosetoleranz wird herabgesetzt, und die Harnsäurekonzentration im Plasma steigt an (40, 101, 111).

1.4.3.4. Bisher erprobte Kombinationen der drei beschriebenen Substanzen Oxprenolol, Hydralazin und Chlorthalidon

Es hat sich gezeigt, daß Hochdruckkranke, welche auf eine Monotherapie mit einem Antihypertensivum nur mäßig oder überhaupt nicht ansprechen, durch eine Kombinationstherapie oft erfolgreich behandelt werden können. Die Therapieempfehlungen der Deutschen Liga zur Bekämpfung des hohen Blutdrucks e. V. (1977) gehen dahin, im Falle der unzureichenden Wirkung einer Monotherapie des Bluthochdrucks mit einem Beta-Rezeptorenblocker oder einem Diuretikum eine Kombinationstherapie mit einem Beta-Rezeptorenblocker und einem Diuretikum durchzuführen. Kann mit dieser Behandlung immer noch keine ausreichende Verminderung des Blutdrucks herbeigeführt werden, so empfiehlt sich die zusätzliche Anwendung eines Vasodilatators. Nach BÜHLER läßt sich durch eine derartige Kombination von Beta-Rezeptorenblocker, Diuretikum und Vasodilatator bei 91% aller Patienten mit essentieller Hypertonie eine Normalisierung der Blutdruckwerte, d.h. eine Verminderung des diastolischen Drucks auf weniger als 95 mmHg erreichen (34).

Eine Kombination von Oxprenolol und Hydralazin erscheint aus folgenden Gründen sinnvoll:

1. Der auf die Vasodilatation durch Hydralazin erfolgende reflektorische Anstieg der Pulsfrequenz und damit des Herzzeitvolumens wird durch Oxprenolol verhindert.
2. Der unter der Therapie mit dem Beta-Rezeptorenblocker gleichbleibende, initial sogar leicht erhöhte periphere Widerstand wird durch den Vasodilatator Hydralazin herabgesetzt.

Hierdurch tritt eine weitere Blutdruckverminderung ein (5, 62, 121, 122, 141, 151).

BRUNNER und Mitarb. wiesen diesen Kombinationseffekt erstmalig im Tierversuch bei Hunden nach (32): Unter Dihydralazin trat eine Verminderung des peripheren Widerstandes ein, gleichzeitig erfolgte eine Steigerung des Herzzeitvolumens. Wurde nun Oxprenolol appliziert, so verminderte sich das Herzzeitvolumen wieder, während der periphere Widerstand unverändert blieb. TUCKMAN und Mitarb. zeigten an 57 Patienten aller Hypertonieschweregrade, daß eine Kombination von Dihydralazin und Oxprenolol eine stärkere Senkung des arteriellen Drucks bewirkt als eine Monotherapie mit Oxprenolol (141). FREEMAN behandelte 26 Patienten mit essentieller und sekundärer Hypertonie mit einer Kombination von Oxprenolol und Hydralazin, er kam dabei zu ähnlichen Ergebnissen. Die beobachteten Nebenwirkungen waren hauptsächlich auf Hydralazin zurückzuführen, es handelte sich um Kopfschmerzen, Unruhe und Übelkeit (54).

Die Kombination von Oxprenolol mit dem Diuretikum Chlorthalidon läßt ebenfalls eine Steigerung des blutdrucksenkenden Effekts der Einzelsubstanzen erwarten. Der Natriumverlust bei verstärkter Diurese soll einen Anstieg der Plasmereninaktivität bewirken, als dessen Folge eine vermehrte Zirkulation des vasopressorisch wirksamen Angiotensin eintritt. Eine mögliche Erklärung des wirkungssteigernden Kombinationseffekts von Chlorthalidon und Oxprenolol besteht in der Vermutung, daß Oxprenolol hierbei die vermehrte Reninfreisetzung hemmt (30, 34, 50).

Eine Kombinationstherapie der Hypertonie mit einem Beta-Rezep-

torenblocker, einem Vasodilatator und einem Diuretikum führten FORREST (51) und GOBLE (64) durch. Sie verwendeten dabei allerdings unterschiedliche Substanzen in unterschiedlichen Dosierungen. Nebenwirkungen, wie sie bei Monotherapie der Einzelsubstanzen auftreten können, wurden kaum beobachtet und waren fast immer auf Hydralazin zurückzuführen, das in Tagesdosen bis zu 400 mg verabreicht wurde.

2. Problemstellung

Für den Erfolg einer Dauerbehandlung des Bluthochdrucks kommt neben der antihypertensiven Wirkung und der Verträglichkeit der gewählten Medikamente der Bereitschaft des Patienten, den ärztlichen Anordnungen Folge zu leisten, eine große Bedeutung zu. Diese Bereitschaft zur Mitarbeit wird in der neueren Literatur als Compliance bezeichnet, das Nichtbefolgen ärztlicher Anordnungen als Non-Compliance (FRIESENWINKEL: "Unter Compliance verstehen wir die Willfährigkeit des Patienten, das zu tun, was ihm der Arzt empfiehlt." (59)). Danach beträgt die Non-Compliance von Hochdruckkranken in der Bundesrepublik 50 - 80%, nur 20 - 50% der Hochdruckkranken, die unter Behandlung stehen, nehmen ihre blutdrucksenkenden Medikamente auch regelmäßig ein (59). Oft scheitert die Langzeitbehandlung der Hypertonie an einem für den Patienten umständlichen Tabletten-schema. Verschiedene Untersuchungen weisen darauf hin, daß sich mit jeder Tablette, die pro Tag weniger eingenommen werden

muß, die Regelmäßigkeit der Tabletteneinnahme verbessert (35, 145).

Es wurden deshalb in der vorliegenden Studie zwei verschiedene neuere antihypertensive Behandlungsprinzipien - die Monosubstanz Metoprolol, ein sogenannter kardioselektiver Beta-Rezeptorenblocker, und die Kombination von Oxprenolol, Hydralazin und Chlorthalidon (CGP 10.217) - in ihrer Wirkung auf das Alltagsblutdruckprofil Hochdruckkranker bei einmaliger täglicher chronischer Applikation unter Anwendung der intraarteriellen Langzeitmessung untersucht. Damit lassen sich sowohl Aussagen zur Wirkdauer wie auch zur Wirkungsdifferenzierung auf Ruhe- und Belastungsblutdruck machen, die durch herkömmliche Messung von Gelegenheitsblutdrucken nicht zu erreichen sind.

3. Methode der Mikrokatheterblutdrucktelemetrie und Patientengut

3.1. Entwicklung

Blutdrucktelemetrische Untersuchungen am Menschen wurden erstmalig 1967/68 von BACHMANN und Mitarb. beschrieben (13, 14). Dabei wurde nach perkutaner Punktion der A.femoralis ein großkalibriger Odman-Ledin-Katheter in die A.iliaca vorgeschoben, der Blutdruck wurde über eine stehende Flüssigkeitssäule auf einen in Vorhofhöhe am Thorax fixierten Druckumwandler

übertragen. Um eine Verlegung des Katheters durch Blutgerinnsel zu verhindern, mußte intermittierend alle 10 bis 15 Minuten eine Spülung vorgenommen werden. Die Verarbeitung der Daten geschah über einen Modulator und einen Sender auf Seiten des Patienten sowie über einen Empfänger, einen Demodulator und ein Registriergerät als stationäre Einheit. Mit dieser Methode wurden zumeist im Rahmen kardiologischer Untersuchungen über 700 Patienten ohne nennenswerte Komplikationen untersucht.

BEVAN und Mitarb. verwandten zur direkten kontinuierlichen Blutdruckmessung eine Dauerinfusionseinheit, die mit einem geringen Flüssigkeitsvolumen eine kontinuierliche Spülung des Katheters aufrecht erhielt (20). In einem Doppelkammersystem mit dehnbarer Zwischenwand wurde durch Butangas ein Flüssigkeitsdruck von 300 mmHg erreicht, wobei der Druckbehälter zusammen mit dem Druckaufnehmer auf der Brust des Patienten befestigt wurde. Die Blutdruckregistrierung geschah patienten-seitig in einer kleinen Schachtel mittels eines Galvanometers und einer Kamera, dabei wurde Photopapier fahrtenschreiberähnlich mit einer Geschwindigkeit von 2,5 mm/Minute weiterbewegt.

Für die vorliegenden Untersuchungen wurde die Mikrokatheter-Blutdrucktelemetrie angewandt, die als eine Weiterentwicklung der Methode von BACHMANN angesehen werden kann.

3.2. Apparativer Aufwand

3.2.1. Patientenseitiger Teil

Am Arm des Patienten befinden sich die intraarterielle Verweilkannüle, ein Plastiküberleitungsstück, der Druckaufnehmer und seine Verkabelung. Über einen Dreiwegehahn ist der Druckaufnehmer mit dem Flüssigkeitssystem verbunden.

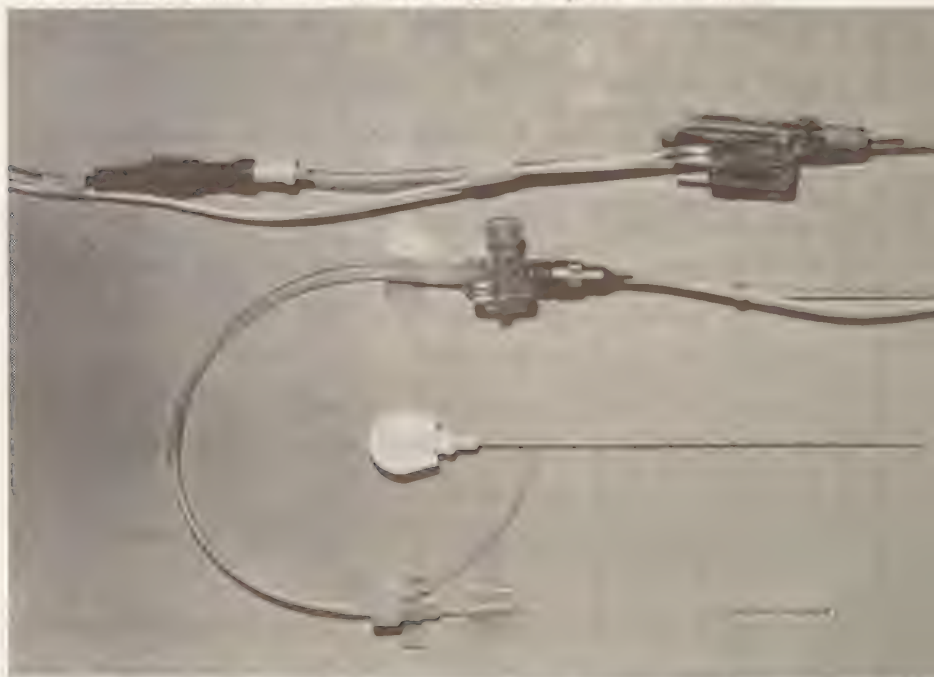


Abb. 1: Funktionsschema mit Zusehr: Von unten nach oben: Intraarterieller Plastikkatheter, Plastiküberleitungsstück, Stahlnadel, Druckaufnehmer m. Dreiwegehahn, Gegenpülventil.

Die Gegenspülung besteht aus einem Infusionsbeutel von 500 ml Elektrolytlösung (Sterofundin^R), der vor der Funktion 1 ml

Heparin (entspr. 5 000 IE) zugegeben werden, um der Gefahr einer Verlegung des Katheters durch Blutgerinnsel zu begegnen. Dieser Infusionsbeutel wird in eine Druckinfusionseinheit (Fenwal^R) eingelegt, beide werden in einer Tragetasche untergebracht, die der Patient mit sich trägt. Es wird ein Flüssigkeitsdruck von 300 mmHg hergestellt, über ein Druckreduktionsventil gelangen dann etwa vier Tropfen Spüllösung pro Minute in den Verweilkatheter. Diese Flüssigkeitsmenge ist ausreichend, um eine Verlegung des Katheters zu verhindern, gleichzeitig ist sie zu gering, um eine Amplitudenveränderung der Blutdruckwerte zu erzeugen. Bei einem Spülflüssigkeitsvolumen von 500 ml ist so eine Gegenspülung über mehrere Tage hin möglich.

Bei den vorliegenden Untersuchungen wurde als Druckaufnehmer das Element P 37 (Statham^R) verwendet. Das Spannungssignal wird druckproportional am Aufnehmer in ein weiteres Signal umgewandelt, das im Modulator verstärkt und einer Trägerfrequenz zugeordnet wird.

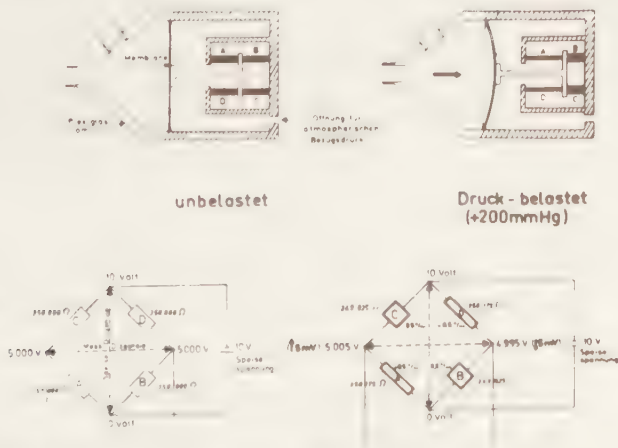


Abb.2: Schematische Darstellung eines mechano-elektrischen Druckumwandlers; Bsp. Statham^R -Element P 23 Db.

Sendefrequenz



Tonfrequenz



Amplituden-
Modulation
(AM)



Frequenz-
Modulation
(FM)



Abb.3: Schematische Darstellung der Frequenzmodulation.
Statt "Tonfrequenz" ist "Blutdrucksignal" einzusetzen.

In der Tragetasche befinden sich neben der Druckinfusionseinheit und dem Modulator noch ein Hochfrequenzsender, eine elektrische Eichvorrichtung und ein Ladegerät. Die Tragetasche trägt der Patient stets bei sich. Die Blutdrucksignale werden

vom Hochfrequenzsender bis zu 600 m weit ausgestrahlt. Nachts findet eine Aufladung der Akkus am Netz mittels eines Ladegerätes statt, die Ladekapazität beträgt etwa acht Stunden.

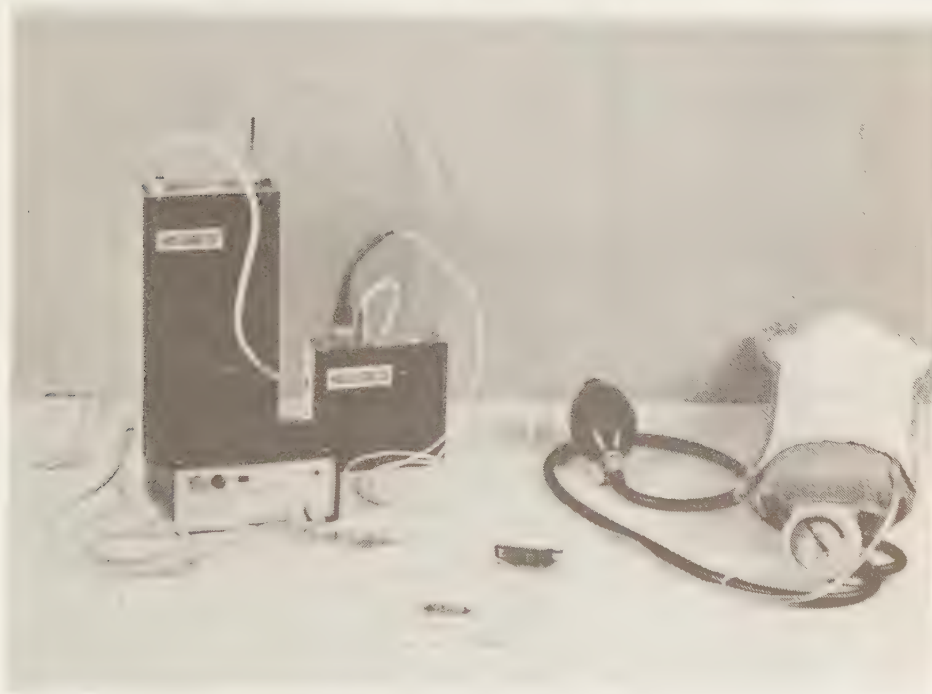


Abb.4: Patientenseitige Apparatur zur Mikrokatheter-Blutdruck-telemetrie;

v. l. n. r.: Ladegerät, dahinter der Hochfrequenzsender mit flexibler Antenne, Hochgerät, Druckreduktionsventil, Plastikverweilkatheter, Druckaufnehmer mit Druckdom, Infusionseinheit.



Abb.5: Schulter-Tragetasche mit patientenseitiger Apparatur. Die Leitung zur Druckgegenspülung wird zusammen mit der elektrischen Verkabelung herausgeführt; Handballon für die Druckmanschette, flexible Antenne um den Tragriemen.



Abb.6: Patient beim Spaziergang auf dem Klinkgelände.

3.2.2. Stationäre Empfangs- und Registriereinheit

Die stationäre Empfangs- und Registriereinheit besteht aus einem Empfänger, einem Demodulator, einem Meßgerät für systolischen und diastolischen Druck sowie für den Puls und aus einem Thermodirektschreiber für die Parameter Zeit, Puls und für die Markierung von Besonderheiten. Am Direktschreiber wird ein Papiervorschub von 3 cm/Minute eingestellt, das sind 0,5 mm/Sekunde. Bei dieser Geschwindigkeit sind aus der insgesamt bandförmigen Blutdruckkurve gerade noch einzelne Pulskurven zu erkennen. Auf einer 50 m langen Papierrolle kann so eine 24-stündige Messperiode fortlaufend aufgezeichnet werden.

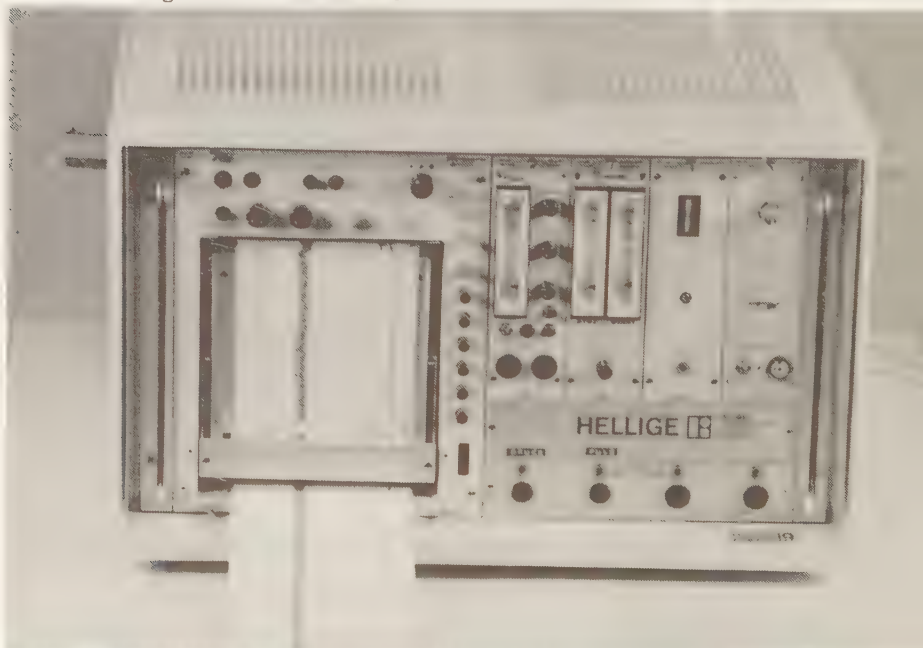


Abb. 7: Stationäre Empfangseinheit; v. l. n. r. : Thermodirektschreiber, Pulsintegrator, Scheitelwertanzeiger für syst. u. diast. Blutdruck, Demodulator, Empfänger mit Antenne.

3.2.3. Eichung

Die Eichung der Meßeinheit geschieht elektrisch über vorgeschaltete elektrische Festwiderstände. Sie entsprechen den Blutdruckwerten von 0, 150 und 300 mmHg. Bei regelmäßig durchgeführten Vergleichskontrollen mit dem Quecksilbermanometer des Gauerschen Eichgerätes zeigt sich eine gute Übereinstimmung der elektrischen und der undynamischen Blutdruckwerte, bei Vollausschlag beträgt der maximale Fehler $\pm 2\%$. Der genannte Eichbereich von 0 bis 300 mmHg entspricht einer Schreibbreite von 6 cm. Die Pulsfrequenz wird apparativ aus den biphasischen Blutdruckschwankungen gemittelt. Auch sie wird bei Werten zwischen 0 und 300 Schlägen pro Minute auf 6 cm Schreibbreite aufgezeichnet.

Eichung

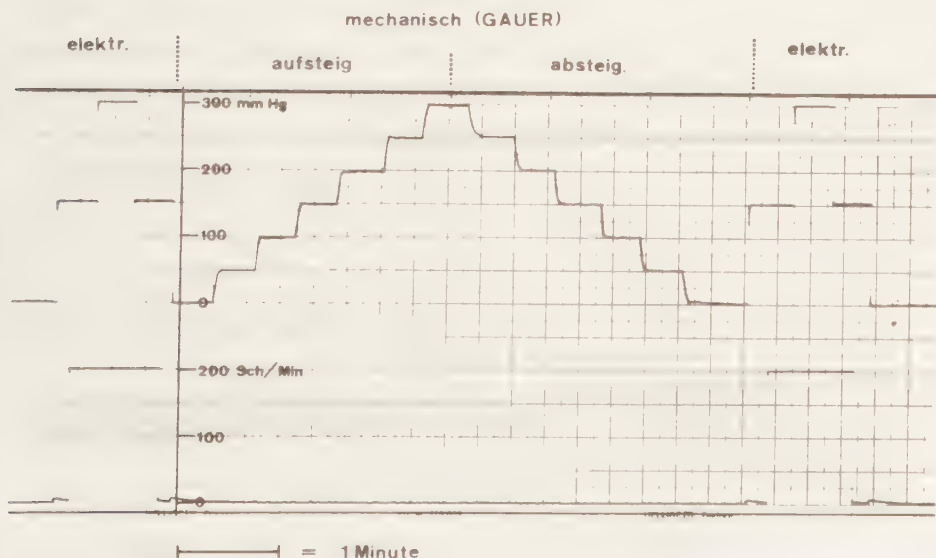


Abb.8: Statische Eichung der anschußbereiten Apparatur

3.3. Belastungsuntersuchungen

3.3.1. Standardisierte Perioden

Um einen Vergleich von Belastungsreaktionen des Blutdrucks unter Alltagsbedingungen zu ermöglichen, absolvieren die Patienten mehrmals täglich sogenannte standardisierte Perioden alltagsnaher Belastung. Eine derartige standardisierte Periode besteht aus einem etwa einstündigen Programm, das folgendermaßen unterteilt wird: Nach der Eichung liegt der Patient 20 Minuten entspannt im Telemetrielabor, danach steht er auf und bleibt 10 Minuten lang frei stehen (aktive Orthostase). Anschließend geht er im Flur in normalem Tempo weitere 10 Minuten auf und ab. Nun fährt der Patient mit dem Fahrstuhl zwei Stockwerke abwärts, von dort steigt er, seinem persönlichen Leistungsvermögen entsprechend, wieder die Treppen zum zweiten Stockwerk hinauf. Am Ende erfolgt wiederum eine zwanzigminütige Liegephase, auf die abschließend eine Eichung der Meßapparatur folgt.

'Standardisierte Periode'

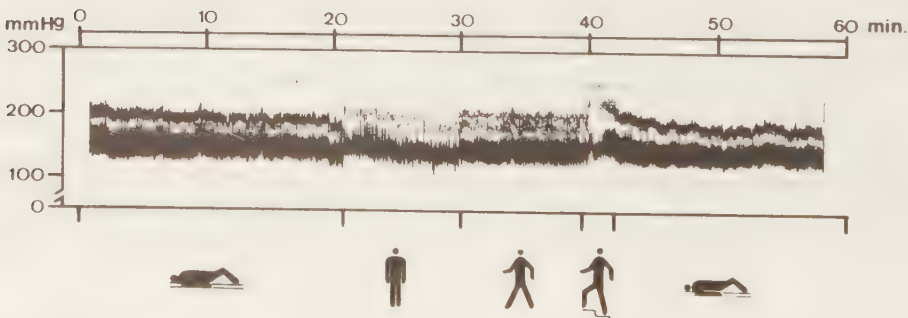


Abb.9: Standardisierte Periode.

3.3.2. Fahrradergometrie

Hinreichend exakt definierte Bedingungen für Belastungsuntersuchungen sind durch das Fahrradergometer gegeben. Durch stufenweise Steigerung von einer bekannten Ausgangsbelastung bis zur individuellen Submaximalbelastung ist es möglich, Belastungsreaktionen des Blutdrucks und des Pulses den entsprechenden Belastungsstufen zuzuordnen und miteinander zu vergleichen (89, 118).

Die Belastungsuntersuchung mit dem Fahrradergometer wurde in folgender Weise durchgeführt: Zunächst verbringt der Patient sechs Minuten ruhig sitzend auf dem Fahrradergometer. Der Belastungsbeginn erfolgt bei einer Belastung von 50 Watt, in einigen Fällen bei 75 Watt. Diese Belastungsstufe wird über drei Minuten beibehalten, danach erfolgt alle drei Minuten eine Steigerung um 25 Watt. Als Kriterien zum Belastungsabbruch werden herangezogen:

- Pathologische Veränderungen in den minütlich vorgenommenen EKG-Ableitungen (Senkung der ST-Strecke)
- Überschreiten der altersentsprechenden Ausbelastungsfrequenz (entspricht der altersbezogenen maximalen Soll-Herzfrequenz: $200 \text{ Schläge} - \text{Lebensalter} / \text{Minute}$ (126))
- Anstieg des systolischen Blutdrucks auf über 250 mmHg, des diastolischen Blutdrucks auf über 150 mmHg
- muskuläre Erschöpfung

Es wird versucht, die letzte Belastungsstufe sechs Minuten beizubehalten. Nach dem Belastungsabbruch verbringt der Patient weitere sechs Minuten sitzend auf dem Fahrradergometer. Unter Therapie wird der Patient bis zu der Belastungsstufe belastet, die er in der Kontrolluntersuchung erreicht hatte.

3.4. Ablauf der Untersuchung

Die Durchführung der blutdrucktelemetrischen Langzeituntersuchungen geschah in zwei je 36-stündigen Meßperioden. Die erste Messung, Leermessung genannt, erfolgte nach mindestens 10 Tagen ohne antihypertensiver Therapie. Nach 10 - 12 Tagen unter Therapie erfolgte die zweite Messung nach derselben Versuchsanordnung.

3.4.1. Punktion

Die Punktion wird am linken Arm des Patienten durchgeführt. Nach der Desinfektion der Hautoberfläche in der Ellenbeuge mit Jodlösung wird die Haut über der Einstichstelle mit 0,2-prozentiger Novocainlösung lokal anästhesiert und danach mit einer Blutentnahmekanüle durchstoßen. Die eigentliche perkutane Punktion der A. brachialis geschieht mit einer Plastikverweilkannüle (Intracannüle^R, Fa. Vygon; Innendurchmesser 0,8 mm, Außendurchmesser 1,2 mm), wobei eine innenliegende verschiebbliche Stahlhohlnadel das Vorschieben in das Gewebe erleichtert. Nach dem Durchstoßen der Arterienwand wird die Stahlhohlnadel unter Vorschieben des Plastikverweilkatheters herausgezogen, dieser wird an ein 50 cm langes Überleitungsstück (Lektrokath^R, Fa. Vygon) angeschlossen. Er steht damit mit dem Druckaufnehmer und mit dem Infusionsbeutel in der Tragetasche in Verbindung. Anschließend wird der Druckaufnehmer in Höhe des linken Vorhofs auf der Vorderseite des Oberarmes fixiert. Das Drucküberleitungsstück und ein Teil der Infusionsleitung werden ebenfalls am Arm befestigt, um ein Herausziehen des Katheters zu verhindern. Danach ist weiterhin

die volle Beweglichkeit des punktierten Armes gewährleistet.



Abb.10: Arm eines Patienten mit angeschlossenem Mikrokatheter, Überleitungsstück, Druckaufnehmer, Verkabelung mit der Infusionsleitung, die zur Tragetasche führt.

3.4.2. Ablauf der Belastungsuntersuchungen

Noch am Abend des Funktionstages wird zwischen 18⁰⁰ und 19⁰⁰ die erste standardisierte Periode durchgeführt. Am darauffolgenden Morgen finden zwischen 8⁰⁰ und 9⁰⁰ zwei standardisierte Perioden statt. Die Belastungsuntersuchung mit dem Fahrradergometer erfolgt gegen 12⁰⁰, im Anschluß daran wird zwischen 13⁰⁰ und 14⁰⁰ die Mittagsperiode durchgeführt. Zwischen 18⁰⁰ und 19⁰⁰ erfolgt die Abendperiode des zweiten Werktages. Nach den beiden Morgenperioden des dritten Werktages von 8⁰⁰ bis 9⁰⁰ wird der Patient von der Telemetrieapparatur abgehangt.

MESSUNGSABLAUF

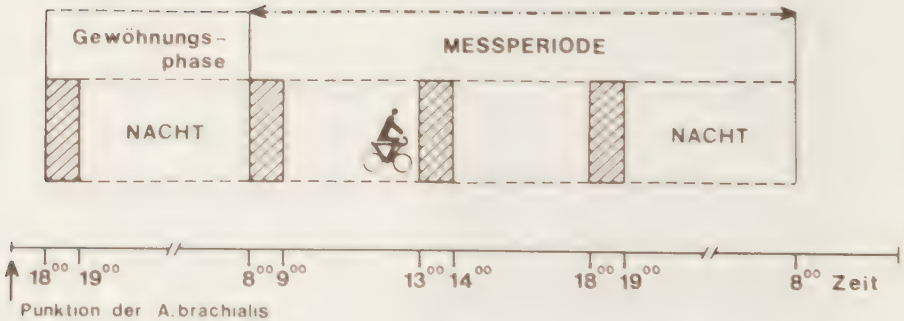
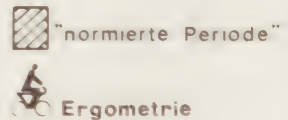


Abb.11: Messungsablauf

3.5. Auswertung

3.5.1. Kurvenauswertung

Wegen der Vielzahl der in einer standardisierten Periode anfallenden Blutdruckwerte war es nötig, eine Auswahl zu treffen. In den Phasen mit gleichbleibender Belastung wurden jeweils drei einminütige Kurvenausschnitte geometrisch gemittelt, die Mittelwerte wurden mit einer Genauigkeit von 1 mmHg abgelesen. Diese Kurvenausschnitte wurden nach bestimmten Zeitabständen herausgesucht: Im Liegen nach der 3., 10. und 17. Minute, im Stehen und im Gehen nach der 2., 5. und 8. Minute. In den Belastungsphasen mit schnell sich ändernden Blutdruckwerten wurden aus jeweils drei aufeinanderfolgenden Blutdruckkurven folgende Werte ermittelt: Im Stehen die Orthostasereaktion (st.sof.), der minimale und der maximale Blutdruck (st.min. und st.max.). Beim Treppensteigen wurden die Blutdruckwerte zu Beginn (Tr.unt.) und am Ende des Treppensteigens (Tr.ob.), nach der Belastung der minimale und der maximale Blutdruck (n.Tr.min. und n.Tr.max.) sowie unmittelbar nach dem Wiederrinlegen der maximale Blutdruck im Liegen (WiLi.max) ermittelt. Darüberhinaus wurde im Liegen nach dem Treppensteigen der über eine Minute gemittelte tiefste Blutdruck als "Entspannungswert" (WiLi.min.) ermittelt.

Die folgende Abbildung 12 zeigt die schematische Darstellung des Auswertungsmodus einer standardisierten Periode. Die Balken bedeuten dabei jeweils über eine Minute gemittelte Blutdruckwerte, die Kreuze zeigen Blutdruckwerte an, die aus drei aufeinanderfolgenden Pulswellen gemittelt wurden.

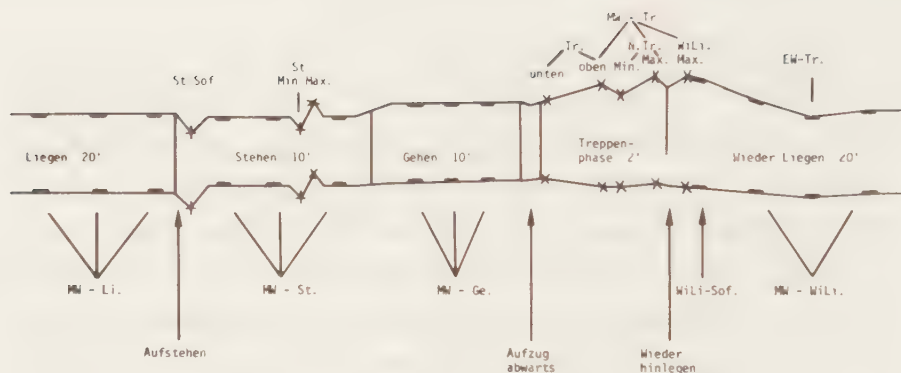


Abb.12: Schemat. Auswertungsmodus einer standardisierten Periode

Pat.: F.W., 50 J.

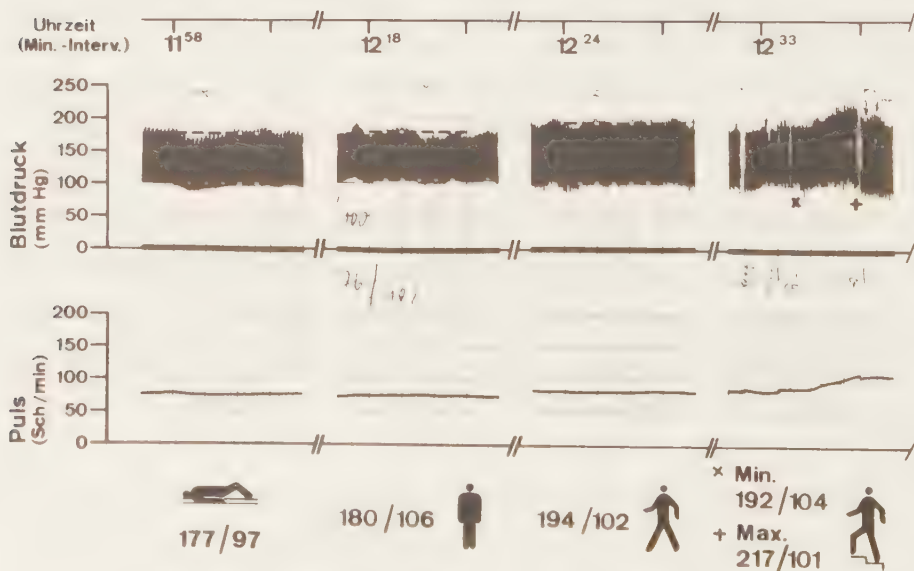


Abb.13: Kurvenausschnitte von 100 sec. Dauer aus einer blutdruck-
telemetrischen Langzeitmessung bei einem 50-jährigen Hypertoniker

Aus den während der Nacht kontinuierlich registrierten Blutdruckwerten wurden der niedrigste Schlafwert (Schl. min.), ein aus stündlichen Ablesungen ermittelter mittlerer Schlafwert (Schl. mit.) und ein Ruhewert beim wachen Patienten vor dem Aufstehen (Li. v. Aufst.) herausgegriffen. Sie wurden analog zur Auswertung der standardisierten Perioden ebenfalls durch geometrische Mittlung über eine Minute ermittelt.

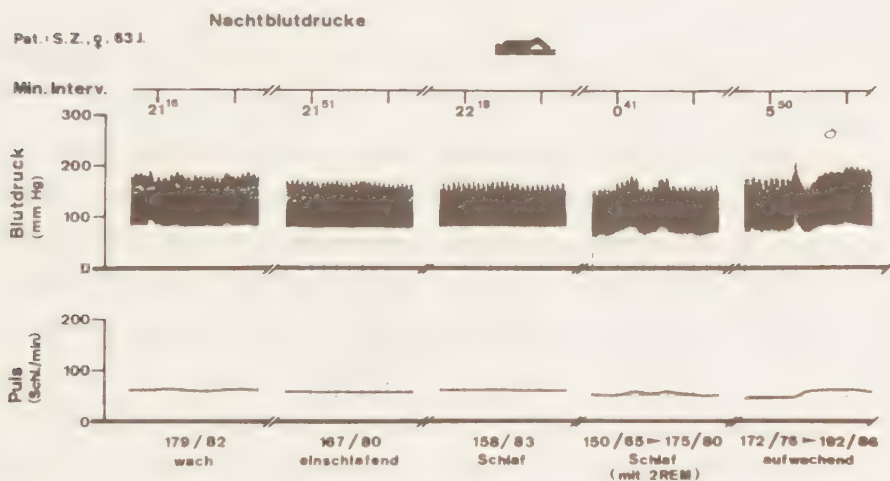


Abb. 14: Nachtblutdrucke; Kurvenausschnitte von 100 sec. Dauer, blutdrucktelemetrische Messung bei einer 63-jährigen Patientin.

Zur Auswertung der Belastungsuntersuchung mit dem Fahrradergometer wurden die Blutdruckwerte der dritten Minute vor Beginn der Belastung, unter Ausbelastung und die Blutdruckwerte der dritten Minute nach dem Ende der Belastung herangezogen.

3.5.2. Statistische Auswertung

Für die vorliegende Arbeit wurden die Blutdruck- und Puls-
werte aus drei standardisierten Perioden des zweiten Unter-
suchungstages (zweite Morgen-, Mittags- und Abendperiode),
aus der Belastungsuntersuchung mit dem Fahrradergometer so-
wie aus der zweiten Nacht der Messung aus der Originalregi-
strierung ermittelt und statistisch ausgewertet.

An beschreibender Statistik wurden innerhalb der einzelnen
Patientengruppen die Berechnung der Mittelwerte mit dem
mittleren Fehler des Mittelwertes ($\bar{x} \pm S_{EM}$) durchgeführt.
Vergleichbare Blutdruckwerte und Pulsfrequenzen wurden nach
dem Student-t-Test für gepaarte Werte auf ihre Signifikanz
hin überprüft. Signifikante Unterschiede wurden bei einer
Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% und darunter angenommen.

In der graphischen Auftragung wurden die Blutdruck- und Puls-
differenzen wiedergegeben. Die Signifikanzangaben erfolgten für
die Irrtumswahrscheinlichkeiten $P \leq 0,05$ (•) und $P \leq 0,01$ (••).

3.6. Patientengut

Bei allen untersuchten Patienten handelte es sich um essentielle Hypertoniker der Schweregrade WHO I und II, die stationär einer blutdrucktelemetrischen Langzeituntersuchung unterzogen wurden. Vor der Aufnahme wurden die Patienten einem ambulanten Untersuchungsprogramm zur Abklärung der Hochdruckgenese unterzogen. Dieses Programm umfaßte eine Routinelaboruntersuchung, eine röntgenologische Thoraxuntersuchung, Funduskopie und ein intravenöses Urogramm.

Die für die Untersuchungen der Medikamente Metoprolol und CGP 10.217 gewählten Patientenkollektive unterschieden sich hinsichtlich des durchschnittlichen Lebensalters und des Hypertonieschweregrades. Metoprolol wurde an 6 Frauen und an 4 Männern zwischen 19 und 44 Jahren untersucht, das Durchschnittsalter betrug 31 Jahre. Von diesen 10 Patienten waren 4 Hochdruckkranke des Schweregrades WHO I, 6 Hochdruckkranke des Schweregrades WHO II. Die vor Beginn der Kontrollmessung indirekt gemessenen Blutdruckwerte lagen im Mittel bei 173/111 mmHg. 4 der 10 Patienten erhielten eine einmalige Tagesdosis von 100 mg, 6 erhielten eine einmalige Tagesdosis von 200 mg Metoprolol (siehe Tab.1).

Die antihypertensive Wirkung des Kombinationspräparates CGP 10.217 wurde an 4 Frauen und 5 Männern im Alter von 28 bis 66 Jahren untersucht; das durchschnittliche Lebensalter betrug 46 Jahre. 2 Patienten waren Hochdruckkranke des Schweregrades WHO I, die restlichen 7 Patienten hatten den Hyper-

tonieschweregrad WHO II. Die vor Beginn der Kontrollmessung indirekt gemessenen Blutdruckwerte betrugen im Durchschnitt 178/107 mmHg (siehe Tab.2). Ein weiterer Patient des Hypertonieschweregrades WHO II mußte wegen unregelmäßiger Tabletteneinnahme nachträglich aus dem Kollektiv ausgeschlossen werden.

Aus den nachfolgenden Tabellen 1 und 2 können Geschlecht, Alter, Körpergewicht und Körpergröße der Patienten ersehen werden. "LH +" bedeutet, daß eine im EKG oder im Röntgenbild erkennbare Linksvergrößerung besteht. "FH" steht für Fundus hypertonicus und gibt an, ob und in welchem Grad Fundusveränderungen bei der Spiegelung des Augenhintergrundes zu erkennen waren. "Aufn.RR" ist der vor der Kontrollmessung festgestellte, indirekt gemessene Blutdruck. "WHO" gibt den Hypertonieschweregrad entsprechend den Richtlinien der WHO zur Einteilung des Bluthochdrucks (150) an.

Init.	Geschl.	Alter	Grösse	Gewicht	LH	FH	Aufn.RR	WHO
					(EKG)	(mmHg)		
L.Sch.	fem.	34 J.	162 cm	53 kg	+	II	160/ 90	II
S.Sch.	fem.	30 J.	174 cm	80 kg	-	I	205/125	I
M.T.	fem.	33 J.	159 cm	49 kg	-	II	155/120	II
R.K.	masc.	19 J.	183 cm	67 kg	-	I	150/ 90	I
H.B.	masc.	19 J.	176 cm	58 kg	-	I	160/100	I
G.D.	fem.	37 J.	171 cm	71 kg	-	II	150/100	II
F.B.	masc.	44 J.	175 cm	83 kg	-	II	170/100	II
J.Sch.	fem.	42 J.	152 cm	58 kg	+	II	260/190	II
J.S.	fem.	30 J.	159 cm	76 kg	-	II	170/100	II
W.M.	masc.	26 J.	179 cm	78 kg	+	0	152/ 96	I

n = 10

Tab.1: Patientengut Metoprolol

Init.	Geschl.	Alter	Grösse	Gewicht	LH	FH	Aufn.RR	WHO
					(EKG)	(mmHg)		
M.Sch.	fem.	58 J.	162 cm	61 kg	+	II	240/100	II
M.W.	fem.	66 J.	155 cm	60 kg	+	II	160/100	II
O.R.	masc.	66 J.	165 cm	78 kg	+	I	180/100	II
W.F.	masc.	66 J.	176 cm	80 kg	+	II	160/110	II
A.R.	fem.	40 J.	158 cm	60 kg	-	II	195/110	II
G.H.	masc.	40 J.	174 cm	88 kg	-	I	150/110	I
C.A.	fem.	41 J.	164 cm	60 kg	+	II	186/100	II
F.B.	masc.	43 J.	183 cm	100 kg	-	0	160/100	I
A.A.	masc.	66 J.	164 cm	70 kg	+	II	174/106	II

n = 9

Tab.2: Patientengut GGP 10.217

4. Ergebnisse

4.1. Metoprolol

4.1.1. Standardisierte Perioden

Während der standardisierten Periode am Mittag, etwa 4 Stunden nach der Einnahme von 100 mg bzw. 200 mg Metoprolol, konnte der größte blutdrucksenkende Effekt beobachtet werden. Der Ruheblutdruck sank um 21/13 mmHg. Im Stehen trat eine Blutdruckverminderung um 16/9 mmHg ein, ein orthostatischer Blutdruckabfall wurde dabei nicht beobachtet. Bei geringer körperlicher Belastung durch Auf- und Abgehen im Flur verminderte sich der Blutdruck unter Metoprolol um 24/16 mmHg. Bei stärkerer körperlicher Belastung durch Treppensteigen wurde der Blutdruck gegenüber der Kontrollmessung um 38/17 mmHg gesenkt. In der Phase des Wiederliegens nach dem Treppensteigen betrug die Verminderung des Blutdrucks 22/13 mmHg. der beschriebene blutdrucksenkende Effekt von Metoprolol war während aller Verrichtungen statistisch signifikant nachweisbar, ebenso lagen die Pulsfrequenzen während der Mittagsperiode signifikant niedriger als in der Kontrollmessung (s. Tab. 3, 4, 5 u. Abb. 15).

Die Werte sind im einzelnen den folgenden Abbildungen und Tabellen zu entnehmen. Die Signifikanzen sind entsprechend Kap. 3.5.2. angegeben.

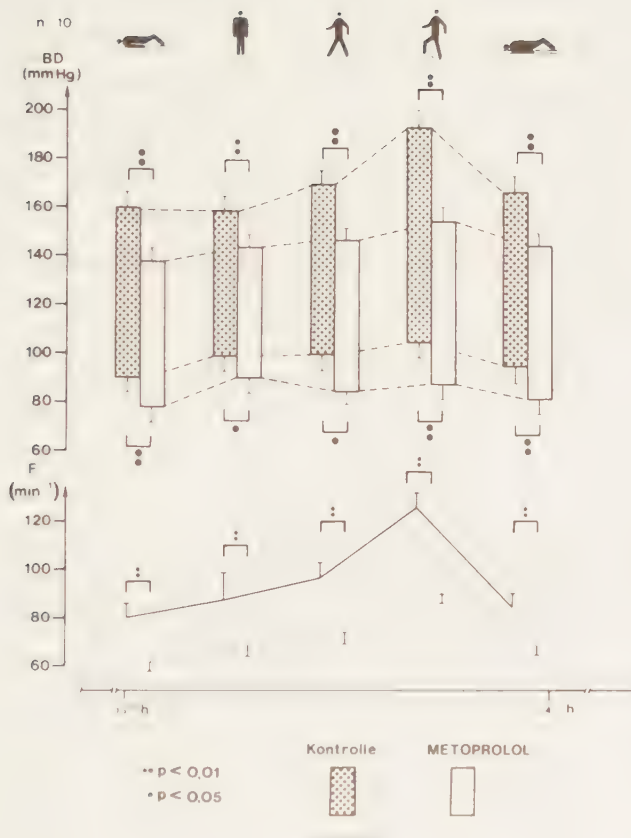


Abb.15: Blutdruckwerte (Säulen) und Pulsfrequenzen (durchgezogene Kurven) vor und unter chronisch oraler Behandlung mit Metoprolol. Darstellung der Mittelwerte $\pm S_{EM}$, Signifikanzen. Untersuchungszeitpunkt mittags.

In der Untersuchungsphase am Abend, etwa 9 Stunden nach der Einnahme, zeigte sich ein geringer Abfall der blutdrucksenkenden Wirkung von Metoprolol. Der Ruheblutdruck war nun um 11/13 mmHg,

der Blutdruck im Stehen um 18/14 mmHg und der Blutdruck während des Gehens im Flur um 17/15 mmHg gegenüber der Kontrollmessung vermindert. Beim Treppensteigen betrug die Blutdrucksenkung 31/18 mmHg, in der Phase des Wiederliegens 22/18 mmHg. Bis auf den systolischen Druck in der Ruhephase war der blutdrucksenkende Effekt von Metoprolol bei allen Verrichtungen statistisch signifikant nachweisbar. Auch die Pulsfrequenzen lagen gegenüber der Kontrollmessung signifikant niedriger (s. Tab. 3, 4, 5 und Abb. 16).

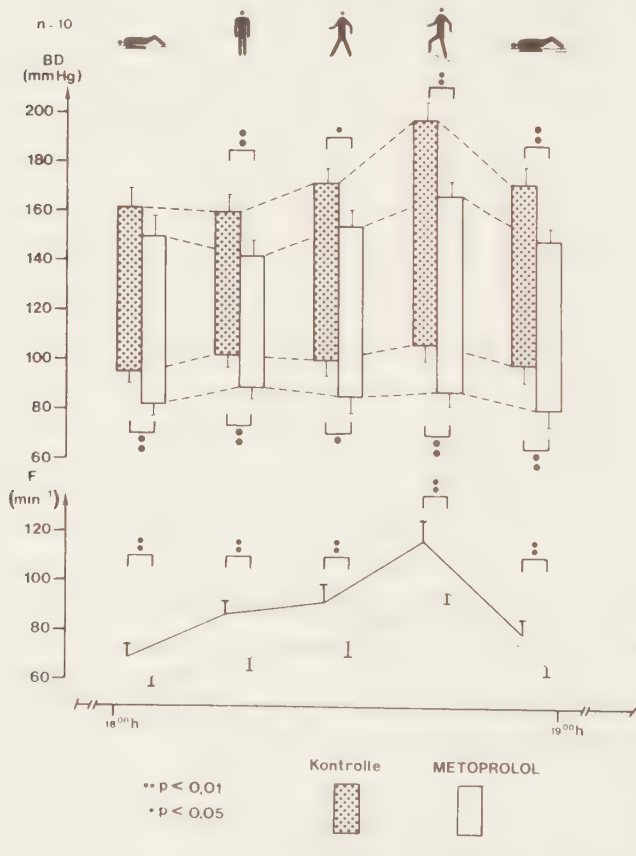


Abb. 16: Untersuchungszeitpunkt abends; Darst. wie in Abb. 15

In der Untersuchungsphase am Morgen, etwa 23 Stunden nach der Einnahme, war die blutdrucksenkende Wirkung von Metoprolol weitgehend abgeklungen. Gegenüber der Kontrollmessung betrug die Blutdruckverminderung in Ruhe 6/11 mmHg, im Stehen 6/5 mmHg, im Gehen 9/10 mmHg und beim Treppensteigen 11/9 mmHg. In der Ruhephase nach der Belastung war der Blutdruck durch Metoprolol um 8/9 mmHg vermindert. Dabei konnte die Blutdrucksenkung diastolisch in Ruhe, beim Gehen, Treppensteigen und Wiederliegen, systolisch nur beim Treppensteigen

statistisch signifikant nachgewiesen werden. Die Pulsfrequenzen waren in der Morgenperiode nur gering und nicht signifikant vermindert (s. Tab. 3, 4, 5 u. Abb. 17).

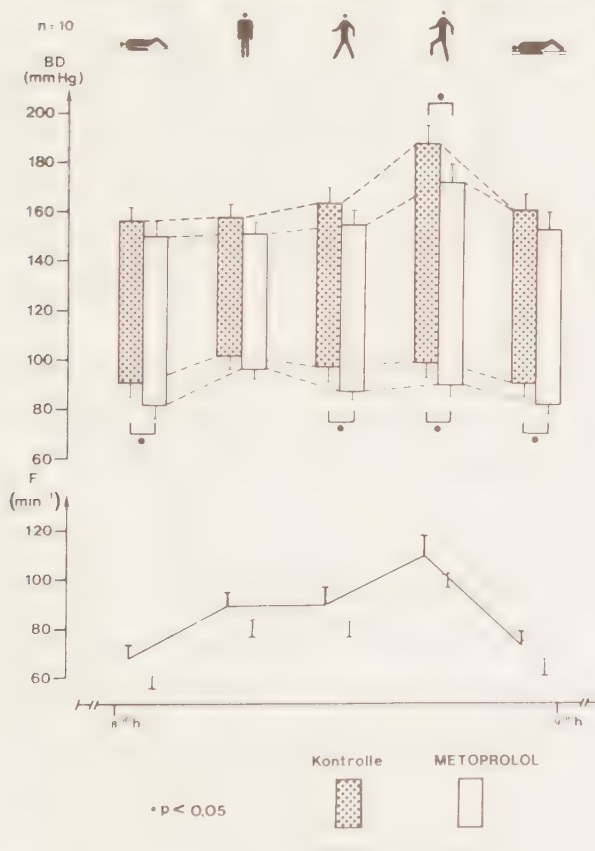


Abb. 17: Untersuchungszeitpunkt morgens; Darst. wie in Abb. 15

Ergometrie - Protokoll

Metoprolol
n = 10

4 ♂
6 ♀

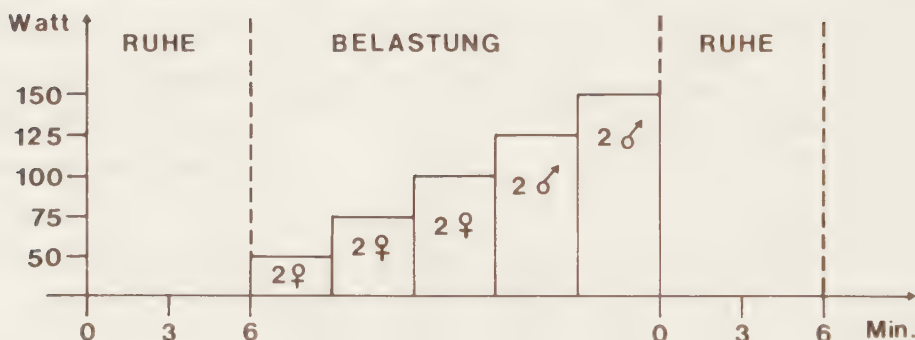


Abb.18: Ergometrieprotokoll Metoprolol; Ruhephase, Belastung bei stufenweiser Steigerung um jeweils 25 watt; Anzahl und Geschlecht der Patienten sowie die jeweils erreichte Endbelastung.

Drei Minuten vor Belastungsbeginn betrug die Blutdrucksenkung unter Metoprolol gegenüber der Kontrollmessung 22/15 mmHg. Unter Ausbelastung auf dem Fahrradergometer wurde der Blutdruckanstieg um 35/20 mmHg vermindert, drei Minuten nach Beendigung der Belastung lagen die Blutdruckwerte wieder im Bereich vor Belastung. Die Pulsfrequenzen wurden in Ruhe und unter Belastung gleichmäßig gesenkt, in der dritten Minute nach dem Ende der Belastung waren sie jedoch noch deutlich höher als vor der Belastung (s. Tab. 6 und Abb. 19)

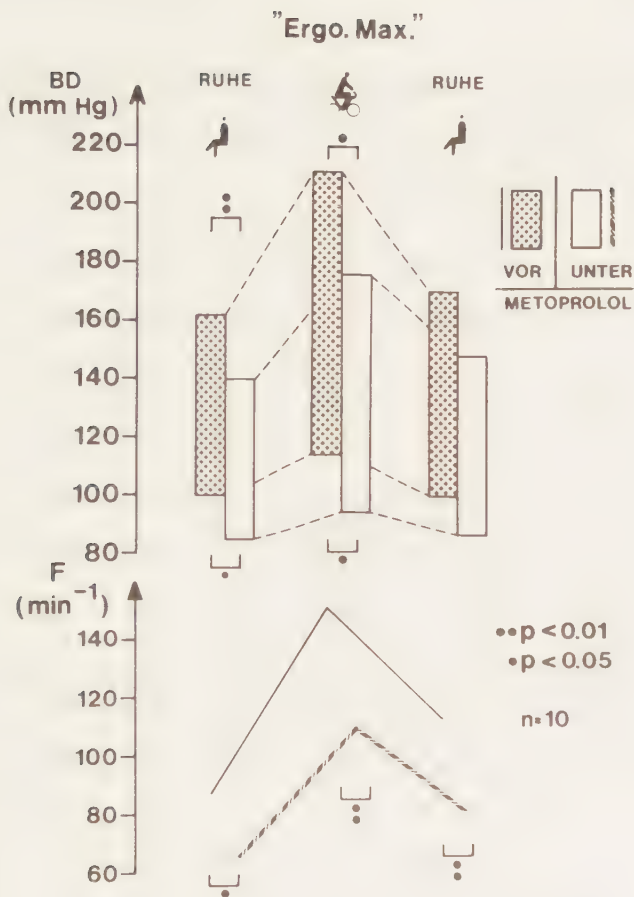


Abb.19: Mittleres Blutdruck- und Frequenzverhalten vor, während und nach fahrradergometrischer Belastung vor und unter Therapie mit Metoprolol. "Ergo. Max." = Blutdruckwerte bei Erreichen der altersentsprechenden Ausbelastungsfrequenz vor Therapie. Darstellung wie in Abb. 15.

4.1.3. Nacht

Die während der Nacht registrierten Blutdruckwerte und Pulsfrequenzen ließen nahezu keine Beeinflussung durch Metoprolol erkennen (s. Tab. 7 und Abb. 20).

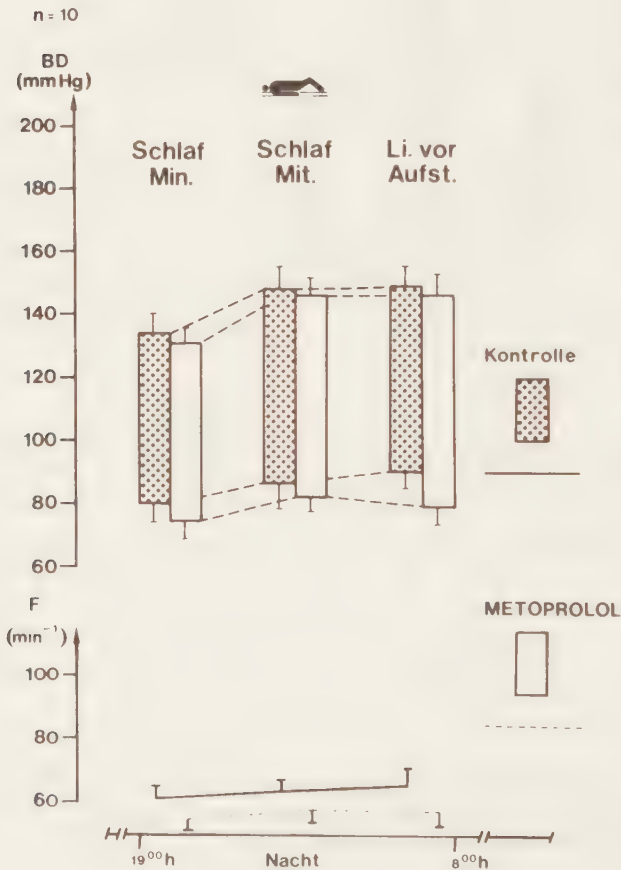


Abb. 20: Blutdruck- und Frequenzverhalten während der Nacht.
Darstellung wie in Abb. 15

4.1.4. Zusammenfassung

Normotensive Blutdruckwerte (unter 140/95 mmHg) im Liegen, Stehen und beim Gehen in der Ebene wurden in dem von uns gewählten Kollektiv von 10 Patienten unter Therapie mit Metoprolol in der Untersuchungsphase am Mittag von 8, am Abend von 7 und am nächsten Morgen von 6 Patienten erreicht. Die Blutdruckwerte bei der Belastung durch Treppensteigen und bei der Ergometerbelastung zeigten einen deutlichen Unterschied hinsichtlich des Ruhe- und des Belastungsblutdrucks, letzterer wurde durch Metoprolol starker gesenkt. Die Pulsfrequenzen wurden in Ruhe und unter Belastung durch Metoprolol in etwa dem gleichen Ausmaß vermindert.

4.1.5. Nebenwirkungen

Es konnten keine Nebenwirkungen unter Metoprolol beobachtet werden.

Metoprololol - systolische Blutdruckwerte der standardisierten Perioden

n = 10	Liegen		Stehen		Gehen		Treppe		Wiederliegen	
	o.Th.	u.Th.	o.Th.	u.Th.	o.Th.	u.Th.	o.Th.	u.Th.	o.Th.	u.Th.
<u>morgens</u>										
$\bar{x}$	156	150	158	152	164	155	184	173	162	154
S_{EM}	6.3	7.3	5.2	5.3	6.4	6.1	7.4	7.2	6.4	6.6
p	n.s.		n.s.		n.s.		0.05		n.s.	
<u>mittags</u>										
$\bar{x}$	160	139	160	144	171	147	194	156	167	145
S_{EM}	6.7	6.0	6.6	5.6	5.8	5.4	6.8	5.4	6.5	5.2
p	0.01		0.01		0.01		0.01		0.01	
<u>abends</u>										
$\bar{x}$	162	151	161	143	172	155	197	166	171	149
S_{EM}	6.9	8.4	7.2	6.5	6.2	6.9	7.9	7.3	8.0	6.1
p	n.s.		0.01		0.05		0.01		0.01	

Tab. 3: Metoprolol - syst. Blutdruckwerte der stand. Perioden; Angabe der Mittelwerte ($\bar{x}$), mittlerer Fehler des Mittelwertes (S_{EM}), Signifikanz (p), n.s. = nicht signifikant.

Metoprolol - diastolische Blutdruckwerte der standardisierten Perioden

n = 10	Liegen	Stehen	Gehen	Treppe	Wiederliegen
	O.Th. u.Th.	O.Th. u.Th.	O.Th. u.Th.	O.Th. u.Th.	O.Th. u.Th.
<u>morgens</u>					
$\bar{x}$	90 81	101 96	97 87	99 90	91 82
s_{EM}	6.1 5.1	5.4 3.9	6.1 4.3	6.5 5.2	5.7 4.6
p	0.01	n.s.	0.05	0.05	0.05
<u>mittags</u>					
$\bar{x}$	91 83	99 90	99 84	104 87	94 81
s_{EM}	7.0 6.1	5.4 5.6	6.0 5.3	5.7 5.5	6.0 5.9
p	0.01	0.05	0.05	0.01	0.01
<u>abends</u>					
$\bar{x}$	95 82	103 89	101 86	106 88	98 80
s_{EM}	4.7 5.3	5.4 5.3	5.9 6.2	5.7 5.4	6.5 5.8
p	0.01	0.01	0.05	0.01	0.01

Tab. 4: Metoprolol - diast. Blutdruckwerte der stand. Perioden; Darst. wie in Tab. 3

Metoprolol - Pulsfrequenzen der standardisierten Perioden

n = 10		Liegen		Stehen		Gehen		Treppe		Wiederliegen	
		o.Th. u.Th.		o.Th. u.Th.		o.Th. u.Th.		o.Th. u.Th.		o.Th. u.Th.	
<u>morgens</u>											
$\bar{x}$		68	61	89	84	90	83	110	103	73	67
S_{EM}		6.1	4.9	6.4	6.6	6.7	5.7	7.9	6.4	6.0	5.5
p		n.s.		n.s.		n.s.		n.s.		n.s.	
<u>mittags</u>											
$\bar{x}$		80	62	87	69	96	74	125	90	84	68
S_{EM}		5.8	3.9	11.7	4.4	6.6	4.8	7.0	4.3	5.5	4.4
p		0.01		0.01		0.01		0.01		0.01	
<u>abends</u>											
$\bar{x}$		69	61	87	74	92	76	117	96	79	67
S_{EM}		5.0	3.6	5.1	4.8	7.7	5.2	8.1	4.0	5.9	4.1
p		0.01		0.01		0.01		0.01		0.01	

Tab. 5: Metoprolol - Pulsfrequenzen der stand. Perioden; Darst. wie in Tab. 3

Metoprolol - Ergometrie

n = 10		3. Minute vor Belastung		Ergo. - Max.		3. Minute nach Belastung	
		o.Th. u.Th.		o.Th. u.Th.		o.Th. u.Th.	
<u>syst.</u>							
$\bar{x}$		162	140	211	176	170	148
S_{EM}		6.0	4.6	11.2	8.9	8.0	7.2
p		0.01		0.01		0.01	
<u>diast.</u>							
$\bar{x}$		100	85	114	94	99	86
S_{EM}		5.0	4.6	7.1	5.9	5.6	4.2
p		0.05		0.01		0.01	
<u>Puls</u>							
$\bar{x}$		88	66	151	110	113	79
S_{EM}		6.5	4.6	6.8	5.7	7.9	6.8
p		0.01		0.01		0.01	

Tab. 6: Metoprolol - Blutdruckwerte und Pulsfrequenzen während der Fahrradergometrie

Metoprolol - Blutdruckwerte nachts

n = 10		Schlaf. Min.		Schlaf. Mit.		Li. v. Aufst.	
		o.Th. u.Th.		o.Th. u.Th.		o.Th. u.Th.	
<u>syst.</u>							
$\bar{x}$	135	132	148	146	150	146	
S_{EM}	7.3	5.0	7.9	5.8	6.5	7.2	
p	n.s.		n.s.		n.s.		
<u>diast.</u>							
$\bar{x}$	80	75	87	82	90	80	
S_{EM}	5.9	4.8	5.9	4.5	4.6	5.6	
p	n.s.		n.s.		n.s.		

Tab. 7: Metoprolol - Blutdruckwerte während der Nacht; Darst. wie in Tab. 3

4.2. CGP 10.217

4.2.1. Standardisierte Perioden

Unter der Therapie mit CGP 10.217 sank der Ruheblutdruck während der standardisierten Periode am Mittag, etwa 4 Stunden nach der Tabletteneinnahme, um 26/10 mmHg ab. Im Stehen betrug die Blutdrucksenkung 31/14 mmHg, eine orthostatische Dysregulation wurde dabei nicht beobachtet. Bei leichter körperlicher Belastung in Form von Gehen in der Ebene betrug die Blutdruckverminderung 30/13 mmHg. bei stärkerer körperlicher Belastung durch Treppensteigen wurde der Blutdruck gegenüber der Kontrollmessung um 35/13 mmHg vermindert. In der Ruhephase nach dem Treppensteigen betrug die Blutdrucksenkung 29/12 mmHg. In der Mittagsperiode waren die Pulsfrequenzen unter CGP 10.217 gegenüber der Kontrollmessung vermindert, signifikant nachweisbar jedoch nur unter der Belastung durch Treppensteigen (s. Tab. 8, 9, 10 und Abb. 21).

Die Werte sind im einzelnen den folgenden Abbildungen und den entsprechenden Tabellen zu entnehmen. Die Signifikanzen sind entsprechend Kap. 3.5.2. angegeben.

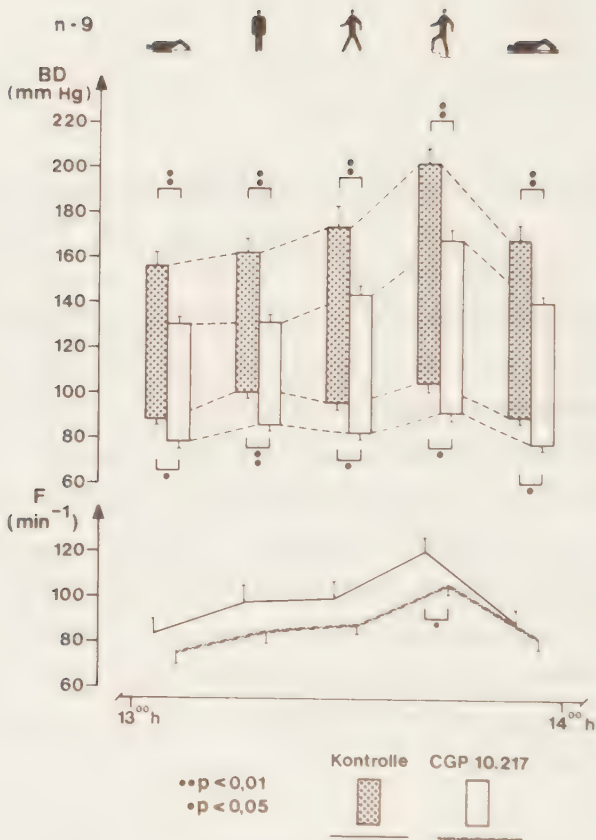


Abb. 21: Blutdruckwerte (Säulen) und Pulsfrequenzen (durchgezogene Kurven) vor und unter chronisch oraler Behandlung mit CGP 10.217. Darstellung der Mittelwerte $\pm$ S_{EM}, Signifikanzen. Untersuchungszeitpunkt mittags.

In der Untersuchungsphase am Abend, etwa 9 Stunden nach der Einnahme von CGP 10.217, fiel die Blutdrucksenkung deutlich geringer als am Mittag aus. Sie betrug in Ruhe 13/8 mmHg, im Stehen 21/8

mmHg, beim Gehen in der Ebene 10/6 mmHg, beim Treppensteigen 20/10 mmHg und in der darauffolgenden Ruhephase 12/4 mmHg. Signifikant waren nur die Unterschiede der systolischen Blutdruckwerte im Stehen und beim Treppensteigen. Die Pulsfrequenzen unterschieden sich in Ruhe und unter Belastung nicht von den Pulsfrequenzen vor Therapie (s. Tab. 8, 9, 10 und Abb. 22).

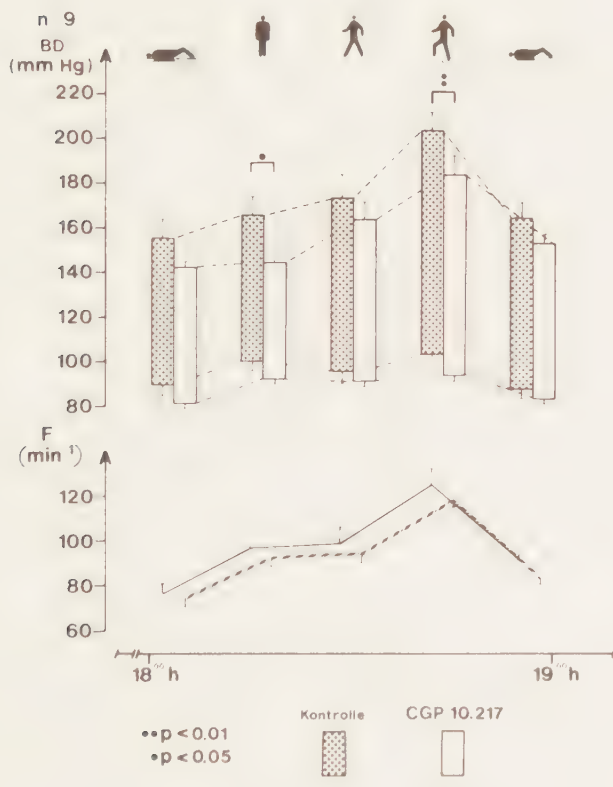


Abb. 22: Untersuchungszeitpunkt abends, Darst. wie in Abb. 21

In der Untersuchungsphase am Morgen, etwa 23 Stunden nach der

Einnahme von CGP 10.217 fanden wir einen ähnlichen blutdrucksenkenden Effekt der Therapie wie am Abend. Signifikant vermindert waren die systolischen Blutdruckwerte im Stehen, Gehen, Treppensteigen und Wiederliegen sowie der diastolische Blutdruck beim Treppensteigen. Die Pulsfrequenzen blieben wie am Abend unbeeinflusst (s. Tab. 8, 9, 10 und Abb. 23).

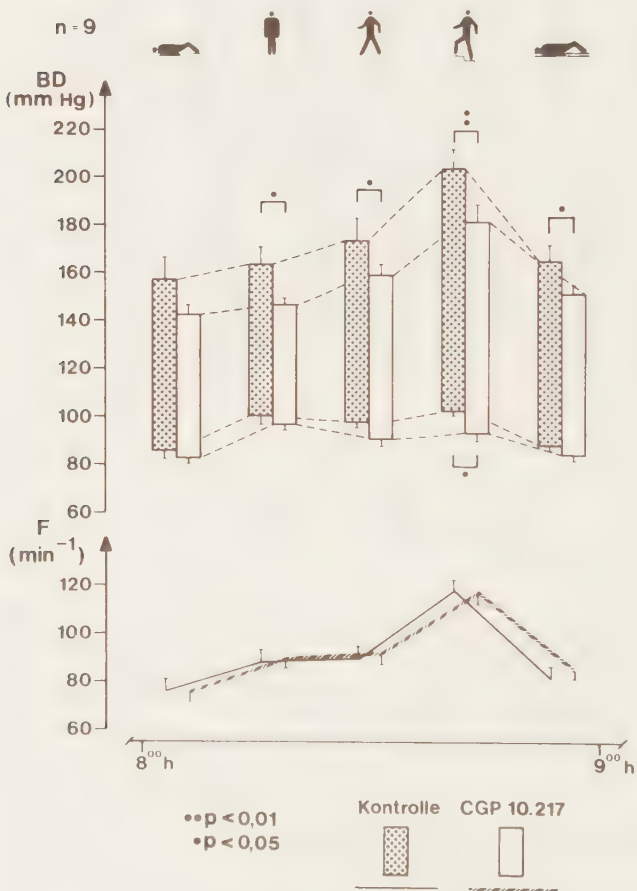


Abb. 23: Untersuchungszeitpunkt morgens; Darst. wie in Abb. 21

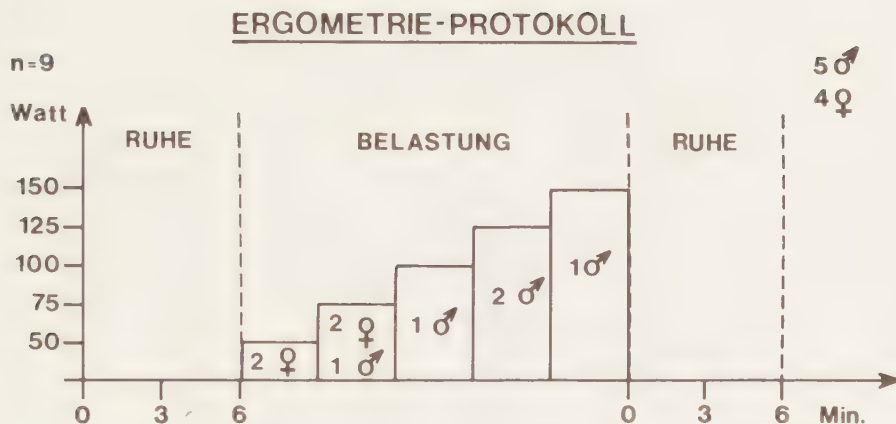


Abb. 24: Ergometrieprotokoll GGP 10.217; Ruhephase, Belastung bei stufenweiser Steigerung um jeweils 25 Watt; Anzahl und Geschlecht der Patienten sowie die jeweils erreichte Endbelastung.

Drei Minuten vor Belastungsbeginn betrug die Blutdrucksenkung gegenüber der Kontrollmessung unter GGP 10.217 18/8 mmHg. Unter submaximaler Belastung auf dem Fahrradergometer wurde der Blutdruckanstieg um 15/4 mmHg vermindert. Drei Minuten nach Beendigung der Belastung war der Blutdruck gegenüber der Kontrollmessung um 18/6 mmHg vermindert, die Blutdruckwerte lagen nun wieder im Bereich von vor Belastung. Die Pulsfrequenzen lagen vor und unter Belastung signifikant niedriger als in der Kontrollmessung; drei Minuten nach dem Ende der Belastung

waren die Ausgangswerte jedoch noch nicht erreicht (s. Tab. 11 und Abb. 25).

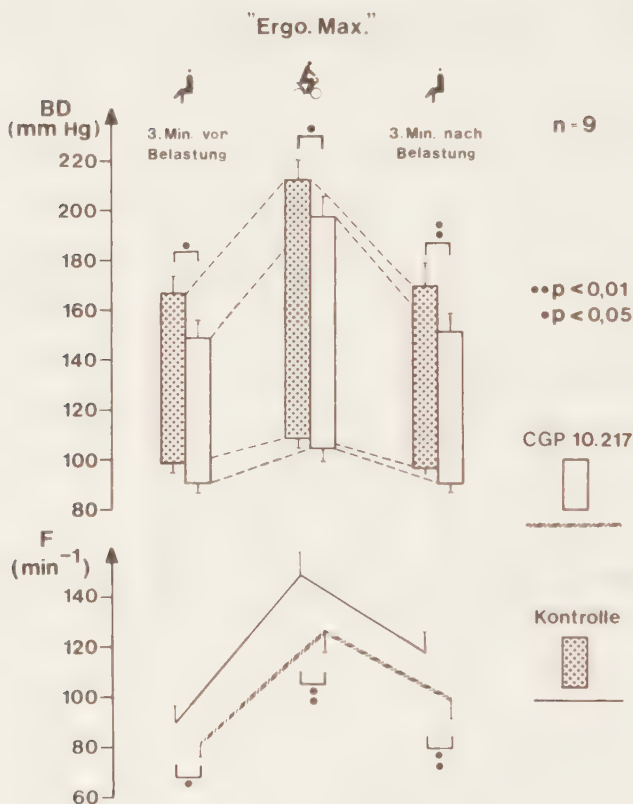


Abb. 25: Mittleres Blutdruck- und Frequenzverhalten vor, während und nach fahrradergometrischer Belastung vor und unter Therapie mit CGP 10.217. "Ergo. Max." = Blutdruckwerte bei Erreichen der altersentsprechenden Ausbelastungsfrequenz vor Therapie. Darst. wie in Abb. 21

4.2.3. Nacht

Unter CGP 10.217 konnte im Mittel eine geringe Senkung der systolischen Blutdrucke beobachtet werden, sie war jedoch statistisch nicht signifikant. Die diastolischen Blutdruckwerte und die Pulsfrequenzen blieben unbeeinflusst (s. Tab. 12 und Abb. 26)

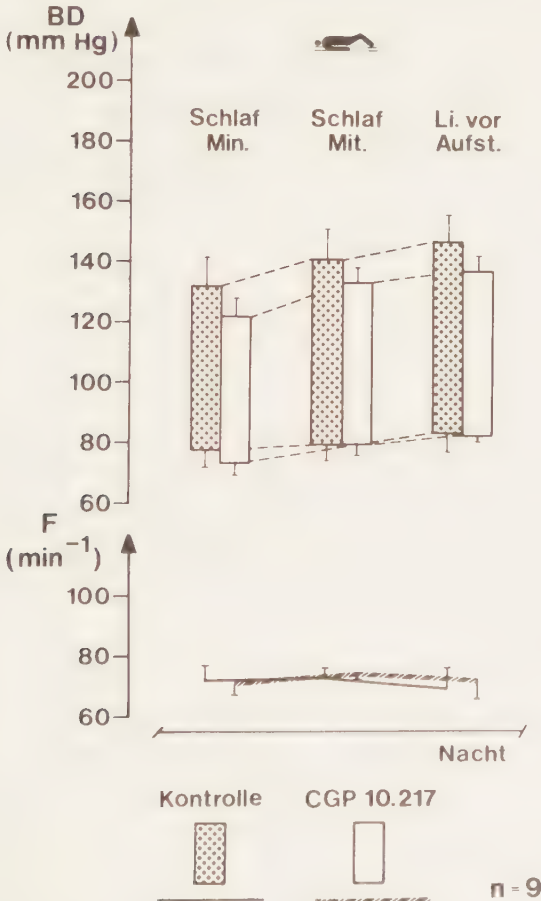


Abb. 26: Blutdruck- und Frequenzverhalten während der Nacht; Darst. wie in Abb. 21

4.2.4. Zusammenfassung

Unter der Therapie mit CGP 10.217 wurden normotensive Blutdruckwerte in Ruhe, im Stehen und beim Gehen in der Ebene in der Untersuchungsphase am Mittag bei 8, am Abend bei 3 und am Morgen bei einem von 9 Patienten unseres Kollektivs erreicht. Unter altersentsprechender frequenzorientierter Ausbelastung auf dem Fahrradergometer zeigte sich keine unterschiedliche Wirkung von CGP 10.217 auf den Ruhe- und Belastungsblutdruck, beide wurden in etwa dem gleichen Ausmaß gesenkt. Ebenfalls in etwa dem gleichen Ausmaß wurden die Pulsfrequenzen in Ruhe und unter Belastung vermindert.

4.1.5. Nebenwirkungen

Auf die Therapie mit CGP 10.217 zurückzuführende Nebenwirkungen traten in nur einem Fall bei einer 66-jährigen Patientin in Form von Kopfschmerzen auf. Sie verschwanden nach Absetzen des Medikamentes sofort.

CGP 10.217 - systolische Blutdruckwerte der standardisierten Perioden

n = 9		Liegen		Stehen		Gehen		Treppe		Wiederliegen	
		O.Th.	u.Th.	O.Th.	u.Th.	O.Th.	u.Th.	O.Th.	u.Th.	O.Th.	u.Th.
<u>morgens</u>											
$\bar{x}$	158	143	164	148	174	160	204	182	167	152	
S_{EM}	8.5	3.5	6.7	3.1	8.8	4.6	7.6	7.0	6.5	4.0	
p	n.s.		0.05		0.05		0.01		0.05		
<u>mittags</u>											
$\bar{x}$	156	130	162	131	173	143	202	167	168	139	
S_{EM}	6.0	3.4	5.7	3.6	8.6	3.8	6.6	4.2	6.8	3.2	
p	0.01		0.01		0.01		0.01		0.01		
<u>abends</u>											
$\bar{x}$	157	144	167	146	175	165	205	185	166	154	
S_{EM}	7.5	2.5	8.2	5.5	10.3	7.8	7.7	8.3	7.3	4.8	
p	n.s.		0.05		n.s.		0.01		n.s.		

Tao. 8: CGP 10.217 - syst. Blutdruckwerte der stand. Perioden; Angabe der Mittelwerte ($\bar{x}$), mittlerer Fehler des Mittelwertes (S_{EM}), Signifikanz (p), n.s. = nicht signifikant.

CGP 10.217 - diastolische Blutdruckwerte der standardisierten Perioden

n = 9	Liegen		Stehen		Gehen		Treppe		Wiederliegen	
	o.Th.	u.Th.	o.Th.	u.Th.	o.Th.	u.Th.	o.Th.	u.Th.	o.Th.	u.Th.
<u>morgens</u>										
$\bar{x}$	86	84	101	97	98	91	103	94	90	85
S_{EM}	3.8	2.7	3.9	2.3	2.5	2.7	1.8	3.9	3.0	2.5
p	n.s.		n.s.		n.s.		0.05		n.s.	
<u>mittags</u>										
$\bar{x}$	88	78	100	86	95	82	104	91	89	77
S_{EM}	3.4	3.2	3.0	3.6	2.9	3.2	3.6	4.0	3.2	3.3
p	0.05		0.01		0.05		0.05		0.05	
<u>abends</u>										
$\bar{x}$	91	83	102	94	97	93	106	96	89	85
S_{EM}	4.8	2.5	5.2	2.8	5.0	2.7	4.8	3.0	4.6	2.3
p	n.s.		n.s.		n.s.		n.s.		n.s.	

Tab. 9: CGP 10.217 - diast. Blutdruckwerte der stand. Perioden; Darst. wie in Tab. 8

CGP 10.217 - Pulsfrequenzen der standardisierten Perioden

n = 9		Liegen		Stehen		Gehen		Treppe		Wiederliegen	
		o.Th.	u.Th.	o.Th.	u.Th.	o.Th.	u.Th.	o.Th.	u.Th.	o.Th.	u.Th.
<u>morgens</u>											
$\bar{x}$		77	77	89	91	91	92	119	118	81	85
S_{EM}		4.7	4.3	4.6	3.7	5.1	4.1	3.7	4.8	5.6	3.7
p		n.s.		n.s.		n.s.		n.s.		n.s.	
<u>mittags</u>											
$\bar{x}$		84	75	97	84	99	87	120	105	88	81
S_{EM}		6.4	4.9	7.9	4.7	7.6	3.7	5.8	2.9	6.5	3.8
p		n.s.		n.s.		n.s.		0.05		n.s.	
<u>abends</u>											
$\bar{x}$		79	75	92	87	95	90	122	114	89	82
S_{EM}		5.6	4.3	6.4	3.6	7.2	4.0	7.4	2.8	5.6	4.1
p		n.s.		n.s.		n.s.		n.s.		n.s.	

Tab. 10: CGP 10.217 - Pulsfrequenzen der stand. Perioden; Darst wie in Tab. 8

CGP 10.217 - Ergometrie

n = 9	3. Minute vor Belastung		Ergo. - Max.		3. Minute nach Belastung	
	o.Th.	u.Th.	o.Th.	u.Th.	o.Th.	u.Th.
<u>syst.</u>						
$\bar{x}$	167	149	213	198	169	151
S_{EM}	7.1	7.3	8.3	8.0	8.8	7.3
p	0.05		0.05		0.01	
<u>diast.</u>						
$\bar{x}$	99	91	109	105	96	90
S_{EM}	3.9	3.7	4.4	4.7	2.6	3.5
p	n.s.		0.05		n.s.	
<u>Puls</u>						
$\bar{x}$	90	81	149	126	118	99
S_{EM}	6.5	4.9	8.7	7.9	8.4	7.5
p	0.05		0.01		0.01	

Tab. 11: CGP 10.217 - Blutdruckwerte und Pulsfrequenzen während der Fahrradergometrie;

Darst. wie in Tab. 8

CGP 10.217 - Blutdruckwerte nachts

n = 9	Schlaf. Min.		Schlaf. Mit.		Li. v. Aufst.	
	o.Th.	u.Th.	o.Th.	u.Th.	o.Th.	u.Th.
<u>syst.</u>						
$\bar{x}$	132	122	141	133	147	137
S_{EM}	9.0	5.7	9.5	5.1	8.6	4.8
p	n.s.		n.s.		n.s.	
<u>diast.</u>						
$\bar{x}$	77	73	79	79	83	82
S_{EM}	4.0	4.1	5.5	3.0	6.3	2.1
p	n.s.		n.s.		n.s.	

Tab. 12: CGP 10.217 - Blutdruckwerte während der Nacht; Darst. wie in Tab. 8

5. Diskussion

5.1. Methode und Wahl der Patienten

Für die Beurteilung der blutdrucksenkenden Wirkung und der Wirkungsdauer einer antihypertensiven Substanz reicht die Aussagekraft von Ruhe- und Gelegenheitsblutdruckwerten nicht aus.

Ruheblutdruckwerte liegen niedriger als die behandlungsrelevanten Alltagsblutdruckwerte, Gelegenheitsblutdrucke sind für eine genaue Beurteilung des Blutdrucks zu stichprobenhaft (13, 14, 20, 66). Eine bessere Beurteilung erlauben kontinuierliche Messungen über einen längeren Zeitraum hinweg.

Auch die Beurteilung des Blutdrucks unter konventioneller Ergometerbelastung kann wegen der Kontinuität des Belastungsvorgehens und wegen der Prüfstandbedingungen, unter denen Belastungsuntersuchungen im Kreislauflabor durchgeführt werden, für das Blutdruckverhalten unter alltäglicher Belastung nur bedingt aussagekräftig sein. Der große Vorteil ergometrischer Belastungsuntersuchungen besteht hingegen in der Möglichkeit, das Blutdruckverhalten unter genau definierten Belastungsbedingungen untersuchen zu können.

Um einen Einblick in die alltäglichen Ruhe- und Belastungsblutdrucke zu bekommen, hat sich die Mikrokatheter-Blutdrucktelemetrie bewährt. Der Patient kann sich hierbei während des gesamten Untersuchungsvorganges frei bewegen. Dadurch besteht die Möglichkeit, den Blutdruck und das Pulsverhalten unter alltäglichen Belastungen wie Stehen, Gehen und Treppensteigen zu beobachten. Die

so ermittelten Blutdruckwerte sind für die Beurteilung der Wirkung antihypertensiver Medikamente besser geeignet als Ruhe- und Gelegenheitsblutdruckwerte.

Es wurde daher unter Anwendung der Mikrokatheter-Blutdrucktelemetrie die blutdrucksenkende Wirkung von Metoprolol und von CGP 10.217 bei essentiellen Hochdruckkranken der Schweregrade I und II nach den Richtlinien der WHO (150) untersucht.

Die für die Untersuchungen der beiden Medikamente Metoprolol und CGP 10.217 gewählten Patientenkollektive unterschieden sich hinsichtlich des durchschnittlichen Lebensalters und des Hypertonie-schweregrades. Metoprolol wurde an einem Kollektiv jüngerer Patienten mit einer Hypertonie geringen bis mittleren Schweregrades untersucht, da sich in der Therapie solcher Hypertonieformen Beta-Rezeptorenblocker besonders bewährt haben (43, 44, 87, 95). Bei älteren Patienten mit fortgeschrittener Hypertonie ist häufig eine Kombinationsbehandlung einer Monotherapie überlegen (53, 95). Bei dem für die Untersuchungen von CGP 10.217 gewählten Patientenkollektiv lag das durchschnittliche Lebensalter höher und war die Hypertonie im Durchschnitt stärker ausgeprägt als bei dem mit Metoprolol behandelten Patientenkollektiv (siehe Kapitel 3.6.).

Es war nicht beabsichtigt, die Wirkung von Metoprolol und CGP 10.217 in den gewählten Dosierungen auf das Blutdruckverhalten beider Patientenkollektive miteinander zu vergleichen, sondern es sollten unabhängig voneinander die Wirkungsdauer und die Wirkungsdifferenzierung hinsichtlich Ruhe- und Belastungsblutdruck sowie die Wirkung auf die Pulsfrequenz beider Medikamente unter

chronischer einmaliger Tagesgabe beobachtet werden.

5.2. Wirkung und Wirkungsdauer

5.2.1. Metoprolol

Abbildung 27 zeigt zusammenfassend den Wirkungsmechanismus eines kardioselektiven Beta-Rezeptorenblockers. Der dominierende hämodynamische Effekt ist dabei eine Reduzierung der Herzfrequenz, später erfolgt eine Verringerung des peripheren Gefäßwiderstandes (siehe Kap. 1.4.1.)

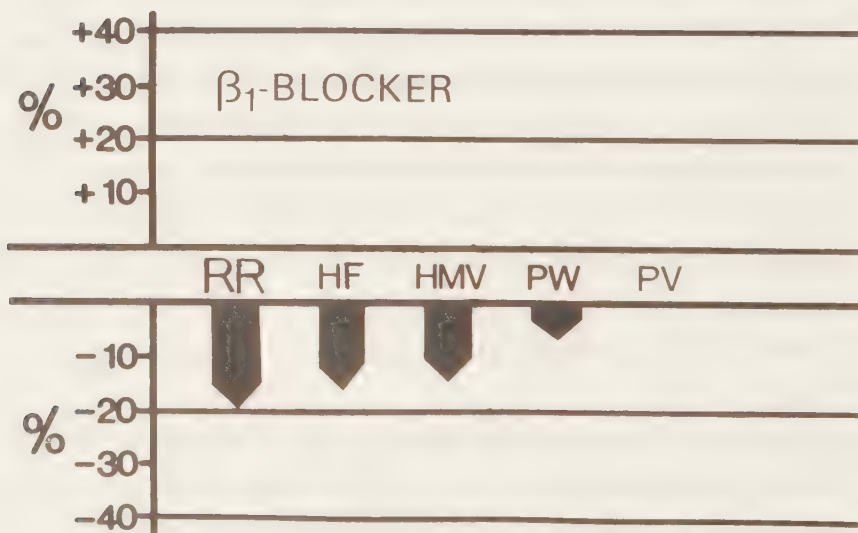


Abb. 27: Wirkungsmechanismus eines Beta-Rezeptorenblockers;
HF = Herzfrequenz; HMV = Herzminutenvolumen; PW = peripherer Widerstand; PV = Plasmavolumen.

Ein Vergleich unserer Ergebnisse bietet sich am ehesten mit den Untersuchungsergebnissen von DUFEY und Mitarb. (45) an, die unter den gleichen methodischen Bedingungen für den Beta-Rezeptorenblocker Pindolol erstellt wurden. Dabei erhielten 8 Patienten mit essentieller Hypertonie des Schweregrades WHO II eine Tagesdosis von 30 mg Pindolol, die allerdings in dreimaliger Gabe über den Tag verteilt gegeben wurde. Während der Untersuchungsphase am Mittag, etwa 4 Stunden nach der Tabletteneinnahme, lagen die mittleren Blutdruckwerte vor Therapie in Ruhe bei 154/88 mmHg und unter Belastung durch Treppensteigen bei 196/97 mmHg. Unter der Medikation mit Pindolol verringerte sich der Ruheblutdruck auf 135/75 mmHg und der Belastungsblutdruck auf 155/80 mmHg. Diese Zahlen entsprechen den Ergebnissen, die wir bei unserem Patientenkollektiv unter der Therapie mit Metoprolol beobachten konnten. Während der Untersuchungsphase am Mittag verringerte sich der Ruheblutdruck unter Metoprolol von 160/91 mmHg auf 139/78 mmHg, während der Belastung durch Treppensteigen konnte eine Blutdruckverminderung von 194/104 mmHg auf 156/87 mmHg gezeigt werden. Anders ausgedrückt wurde somit die hypertensive Blutdruckreaktion auf Belastung durch die Beta-Sympathikolyse stärker gehemmt, als es der Ruheblutdrucksenkung entsprach.

Es hat sich gezeigt, daß die Wirkungsdauer von Beta-Rezeptorenblockern insbesondere bei chronischer Gabe länger ist, als auf Grund gemessener Plasmakonzentrationen zu erwarten wäre. Daher ist es möglich, bei den meisten Präparaten mit einer zweimaligen Verabreichung pro Tag die gewünschte Blutdrucksenkung zu erzielen bzw. aufrecht zu halten (68). Wegen seiner relativ langen Wirkungsdauer gehen bei Metoprolol die Therapieempfehlungen da-

hin, mit einer ein- bis zweimaligen Tagesgabe den Blutdruck im normotensiven Bereich zu halten (44). Auch wir konnten in unseren Untersuchungen eine lange anhaltende Wirkung von Metoprolol nachweisen. Nachdem am Mittag, etwa 4 Stunden nach der Tabletteneinnahme, der stärkste antihypertensive Effekt beobachtet wurde, waren am Abend, etwa 9 Stunden nach der Einnahme von Metoprolol, der systolische und der diastolische Blutdruck in Ruhe und unter Belastung ebenfalls noch statistisch signifikant vermindert. Noch am nächsten Morgen, etwa 23 Stunden nach der Tabletteneinnahme, ließ sich eine Verminderung der systolischen Blutdruckwerte in Ruhe und unter Belastung sowie des diastolischen Blutdrucks beim Treppensteigen statistisch signifikant nachweisen, wobei allerdings ein Effekt der durch die Substanzgabe auch an den Vortagen geschaffenen chronischen Behandlungssituation wahrscheinlich ist. Unsere Untersuchungsergebnisse übertreffen die Beobachtungen von JOHNSSON und Mitarb., die bis zu 7 - 8 Stunden nach der oralen Verabreichung von 100 mg Metoprolol lediglich noch eine signifikante Verminderung systolischer Belastungsblutdrucke feststellen konnten (78).

5.2.2. CGP 10.217

Der Vorteil der Kombination eines Beta-Rezeptorenblockers mit einem Vasodilatator (hier Oxprenolol mit Hydralazin) besteht u.a. darin, daß die kompensatorisch zur vasodilatator-bedingten Herabsetzung des peripheren Widerstandes eintretende Steigerung von Herzfrequenz und Herzzeitvolumen durch Beta-Blockade neutralisiert wird. Damit läßt sich der antihypertensive Wirkungseffekt

steigern, während die Quote der diesbezüglich unerwünschten Nebenwirkungen abnimmt. (5, 62, 121, 122, 141, 151). Durch Hinzunahme eines Diuretikums läßt sich eine weitere Steigerung der blutdrucksenkenden Kombinationswirkung erreichen (30, 34, 50). Die Abbildungen 28, 29 und 30 mögen kurz das Wirkungsprinzip eines Vasodilatators, eines Diuretikums und einer Kombination von Beta-Rezeptorenblocker und Vasodilatator veranschaulichen. Zum Wirkungsprinzip eines Beta-Rezeptorenblockers siehe Abb. 27.

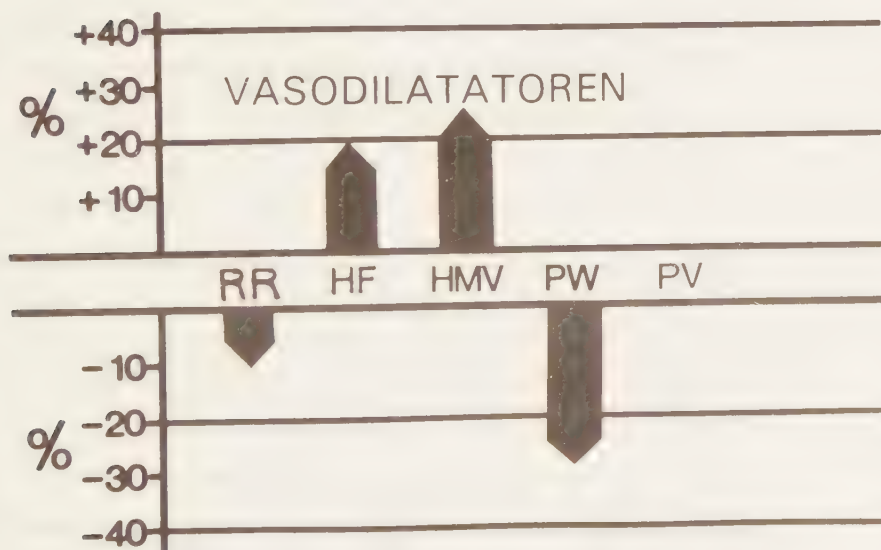


Abb. 28: Wirkungsprinzip eines Vasodilatators (z.B. Hydralazin); Darst. wie in Abb. 27.

Nächste Seite Abb. 29: Wirkungsprinzip einer Kombination von Beta-Blocker und Vasodilatator (hier Oxprenolol und Hydralazin); Darst. wie in Abb. 27.

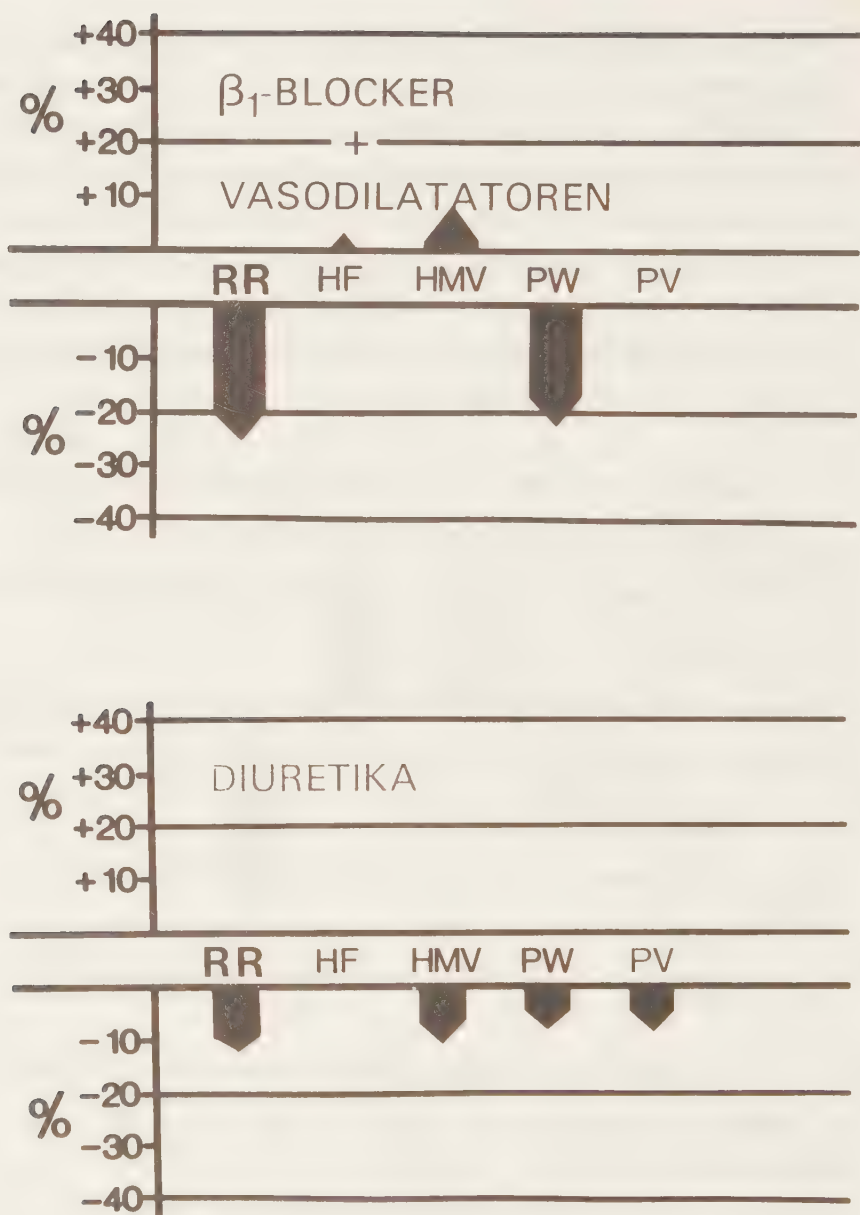


Abb. 30: Wirkungsprinzip eines Diuretikums; Darst. wie in Abb. 27.

Untersuchungen über die Behandlung des Bluthochdrucks mit einer Kombination von einem Beta-Rezeptorenblocker, einem Vasodilatator und einem Diuretikum wurden von verschiedenen Autoren beschrieben (10, 34, 51, 53, 64). Nach BÜHLER läßt sich mit einer derartigen Kombination blutdrucksenkender Substanzen bei 91% aller essentiell Hochdruckkranken eine Normalisierung des Blutdrucks erreichen (siehe Kap. 1.4.1.4).

ARAUJO und Mitarb. berichteten über eine Therapiestudie, in der erstmalig eine Kombination von Oxprenolol, Hydralazin und Chlorthalidon verwendet wurden (10): 23 Patienten mit essentieller Hypertonie erhielten für die Dauer von zwei Wochen ein Placebo-Präparat, danach für weitere zwei Wochen 160 mg Oxprenolol pro Tag. In dieser Phase mußten 5 Patienten wegen auftretender Nebenwirkungen aus der Studie ausscheiden, bei weiteren 5 Patienten konnte der diastolische Blutdruck auf unter 100 mmHg gesenkt werden. Die verbleibenden 13 Hochdruckkranken, deren diastolischer Blutdruck noch nicht ausreichend vermindert war, erhielten für weitere zwei Wochen eine Tagesdosis von 320 mg Oxprenolol. Die Dosiserhöhung bewirkte keine weitere Blutdruckverminderung. Daraufhin erhielten 6 Patienten zusätzlich 50 mg bzw. 100 mg Chlorthalidon pro Tag, 6 Patienten erhielten zu den 320 mg Oxprenolol noch 50 mg bzw. 100 mg Hydralazin, und ein Patient wurde mit einer Kombination von Oxprenolol, Hydralazin und Chlorthalidon behandelt. Mit diesen Kombinationen konnte bei allen verbliebenen 13 Hochdruckkranken eine Verminderung des diastolischen Blutdrucks auf unter 100 mmHg erreicht werden.

FRANZ und LOHMANN (53) verwendeten in einer Studie an 28 Hoch-

druckkranken erstmalig das auch von uns untersuchte Kombinationspräparat CGP 10.217. 25 der 28 Patienten waren essentielle Hypertoniker, bei zwei Patienten war eine renale Hypertonie anzunehmen, bei einem Patienten konnte später ein Phäochromocytom nachgewiesen werden. 6 Patienten des Kollektivs erhielten eine Tagesdosis von einer Tablette CGP 10.217, 21 Patienten erhielten zwei Tabletten und ein Patient erhielt eine Tablette pro Tag. Der Beobachtungszeitraum betrug 3 - 12 Wochen. Die Ermittlung des Blutdrucks erfolgte bei 11 stationär behandelten Hochdruckkranken täglich, bei 17 ambulant Behandelten zwei- bis dreimal wöchentlich mit der Manschette nach Riva-Rocci. Trotz des unterschiedlichen Patientengutes und der unterschiedlichen Methode bietet sich ein Vergleich mit unseren Untersuchungsergebnissen über CGP 10.217 an. So konnten FRANZ und LOHMANN unter Ruhebedingungen eine Senkung des Blutdrucks unter Therapie mit CGP 10.217 von 177,2/103 mmHg auf 139,3/85,7 mmHg beobachten, bei uns verminderte sich der Blutdruck in Ruhe am Mittag, etwa 4 Stunden nach der Tabletteneinnahme, von 156/88 mmHg auf 130/78 mmHg, und am Abend, etwa 9 Stunden nach der Einnahme von CGP 10.217, von 157/91 mmHg auf 144/83 mmHg. Weiterhin konnten wir während des zehnmütigen Stehens am Mittag eine Blutdruckverminderung von 162/100 mmHg auf 131/86 mmHg und am Abend von 167/102 mmHg auf 146/94 mmHg beobachten. Nach den Untersuchungsergebnissen von FRANZ und LOHMANN bewirkte die Therapie mit CGP 10.217 im Stehen eine Blutdrucksenkung von 176/109,8 mmHg auf 139/89 mmHg. Die prozentuale Verminderung des systolischen und des diastolischen Blutdrucks durch CGP 10.217 war in beiden Untersuchungen nahezu gleich groß.

Die stärkste Ausprägung des blutdrucksenkenden Effekts von CGP 10.217 während der Mittagsperiode, etwa 4 Stunden nach der Tabletteneinnahme, war wohl auf den synergistischen Effekt von Oxprenolol und Hydralazin zurückzuführen. Oxprenolol entfaltet innerhalb der ersten Stunden nach der Einnahme seine maximale Wirkung (117), Hydralazin nach 2 - 3 Stunden (109). Bereits in der Abendperiode, etwa 9 Stunden nach der Tabletteneinnahme, war die Wirkung von CGP 10.217 bei dem gewählten Kollektiv weitgehend abgeklungen, lediglich die systolischen Belastungsblutdrucke waren noch signifikant vermindert. Dieser Effekt ist wahrscheinlich auf Oxprenolol zurückzuführen, bei dem wegen seiner relativ langen Wirkungsdauer eine ein- bis zweimalige Tagesgabe von 80 - 240 mg empfohlen wird (44). Die Wirkung von Hydralazin war am Abend wahrscheinlich schon abgeklungen; Hydralazin wird wegen seiner kurzen Wirkungsdauer in 3 - 5 Einzeldosen über den Tag verteilt gegeben (92). Die noch nachweisbare Blutdrucksenkung am nächsten Morgen, etwa 23 Stunden nach der Einnahme von CGP 10.217, ist vermutlich durch die noch anhaltende Wirkung von Oxprenolol und Chlorthalidon zu erklären. Insgesamt jedoch erscheint Chlorthalidon mit 10 mg pro Tablette im Verhältnis zu den beiden anderen Einzelsubstanzen Oxprenolol (100 mg) und Hydralazin (25 mg) relativ gering dosiert zu sein. Chlorthalidon wird bei einer Wirkungsdauer von 48 - 72 Stunden in Tagesdosen von 25 - 100 mg in der Therapie des Bluthochdrucks verwandt, sein Wirkungsmaximum erreicht es etwa 12 Stunden nach der Einnahme (104). Unter vermehrtem Einfluß von Chlorthalidon wäre in der Abend- und in der Morgenperiode, 9 bzw. 23 Stunden nach der Einnahme von CGP 10.217, eine stärkere Blutdrucksenkung, insbesondere der Ruheblutdruckwerte, zu erwarten gewesen.

5.3. Wirkungsdifferenzierung

5.3.1. Metoprolol

Ein wichtiges Merkmal der Hochdruckerkrankung besteht in der überschießenden Reaktion auf körperliche Belastung, die schon bei gering ausgeprägter Hypertonie des Schweregrades WHO I festzustellen ist. Bei Patienten mit schwerer arterieller Hypertonie kann der durch alltägliche Belastung induzierte Blutdruckanstieg ausreichen, um cerebrovaskuläre und kardiovaskuläre Komplikationen hervorzurufen (88). Eine Hauptwirkungskomponente der Beta-Rezeptorenblocker besteht nun darin, daß sie den belastungsbedingten Blutdruckanstieg stärker vermindern als den Ruheblutdruck, wodurch unter Umständen gefährliche Belastungsblutdruckspitzen vermieden werden können. Dies konnte auch für Metoprolol bei dem von uns gewählten Kollektiv festgestellt werden. So wurde der Blutdruck am Mittag, 4 Stunden nach der Tabletteneinnahme, in Ruhe von 160/91 mmHg auf 139/78 mmHg vermindert, bei leichter körperlicher Belastung durch Gehen in der Ebene von 171/99 mmHg auf 147/84 mmHg, und bei stärkerer körperlicher Belastung durch Treppensteigen wurde er sogar von 194/104 mmHg auf 156/87 mmHg gesenkt. Auch am Abend, etwa 9 Stunden nach der Tabletteneinnahme, konnte dieser wirkungsdifferenzierende Effekt von Metoprolol hinsichtlich des Ruhe- und Belastungsblutdrucks noch deutlich nachgewiesen werden. In Ruhe zeigte sich nun eine Blutdruckverminderung von 162/95 mmHg auf 151/82 mmHg, beim Gehen von 172/101 mmHg auf 155/86 mmHg; während des Treppensteigens war die Blutdrucksenkung von 197/106 mmHg auf 166/88 mmHg am stärksten ausgeprägt. Noch am darauffolgenden Morgen, etwa 23 Stunden nach der letzten Tabletteneinnahme, wurde

der Blutdruck unter der Belastung durch Treppensteigen von 184/99 mmHg auf 173/90 mmHg unter der Therapie mit Metoprolol statistisch signifikant vermindert. Am deutlichsten trat die Wirkungsdifferenzierung von Metoprolol während der fahrradergometrischen Belastungsuntersuchung zu Tage, welche vor der Mittagsperiode etwa 3 Stunden nach der Tabletteneinnahme durchgeführt wurde. Unter Ausbelastung auf dem Fahrradergometer - die durchschnittliche Endbelastung betrug 100 Watt - konnten wir eine Blutdrucksenkung von 211/113 mmHg auf 176/94 mmHg beobachten, hingegen wurde der Blutdruck in der 3. Minute vor Belastungsbeginn von 162/100 mmHg unter Metoprolol nur auf 139/85 mmHg und in der 3. Minute nach Beendigung der Belastung von 170/99 mmHg auf 148/86 mmHg vermindert.

5.3.2. CGP 10.217

Der beschriebene wirkungsdifferenzierende Effekt hinsichtlich des Ruhe- und Belastungsblutdrucks konnte bei dem Patientenkollektiv, welches CGP 10.217 erhielt, nicht in dem Ausmaß wie für Metoprolol gezeigt werden. Während der Mittagsperiode und während der Ergometerbelastung, 3 - 5 Stunden nach der Tabletteneinnahme, wurde der Blutdruck durch CGP 10.217 in Ruhe und unter Belastung in etwa dem gleichen Ausmaß verringert. In Ruhe zeigte sich eine Blutdruckverminderung von 156/88 mmHg auf 130/78 mmHg, bei der Belastung durch Treppensteigen wurde der Blutdruck von 202/104 mmHg auf 167/91 mmHg gesenkt. Bei der Ergometerbelastung zeigte sich unter CGP 10.217 folgender Effekt: In der 3. Minute vor Beginn der Belastung sank der Blutdruck von 167/99 mmHg auf 149/91 mmHg;

unter altersentsprechender Ausbelastung - es wurde eine durchschnittliche Endbelastung von 90 Watt erreicht - konnte eine Blutdruckverminderung von 213/109 mmHg auf 198/105 mmHg festgestellt werden, und in der 3. Minute nach Beendigung der Belastung wurde der Blutdruck von 169/96 mmHg auf 151/90 mmHg vermindert. Diese Beobachtungen entsprechen den Untersuchungsergebnissen von FRANZ und LOHMANN (53), die im Rahmen ihrer Untersuchungen von CGP 10.217 ebenfalls eine fahrradergometrische Belastungsuntersuchung an 13 Hochdruckkranken durchführten. FRANZ und LOHMANN begannen bei einer Belastung von 50 Watt und steigerten in Belastungsstufen von 10 Watt bis 100 Watt. Dabei beobachteten sie in Ruhe unmittelbar vor der Belastung eine Blutdruckverminderung von 163,8/104,2 mmHg auf 136,5/89,2 mmHg, unter der Belastung von 100 Watt von 220,4/122,1 mmHg auf 184,2/106,2 mmHg und in der 3. Minute nach Beendigung der Belastung von 169,1/104,1 mmHg auf 144,2/88,8 mmHg. Damit zeigte sich auch hier keine wesentlich größere Wirkung von CGP 10.217 auf den Belastungsblutdruck als auf den Ruheblutdruck.

Das geringe Ausmaß der Wirkungsdifferenzierung von CGP 10.217 zum Zeitpunkt der Mittagsperiode und der Ergometerbelastung, 3 - 5 Stunden nach der Tabletteneinnahme, läßt sich zum einen als Folge des Wirkungssynergismus von Oxprenolol und Hydralazin erklären, zum anderen dadurch, daß die Einzelsubstanzen Chlorthalidon und Hydralazin eher eine gleichmäßige Verringerung des gesamten Blutdruckniveaus bewirken (88, 136).

Während der Abendperiode und am nächsten Morgen, 9 und 23 Stunden nach der Einnahme einer Tablette CGP 10.217, war die Blut-

druckverminderung während der Belastung durch Treppensteigen etwas stärker ausgeprägt als während der anderen Verrichtungen bzw. in Ruhe. So wurde der Blutdruck am Abend in der Ruhephase von 157/91 mmHg auf 144/83 mmHg verringert, unter der stärkeren Belastung des Treppensteigens jedoch von 205/106 mmHg auf 185/96 mmHg. Am darauffolgenden Morgen konnte noch eine Blutdruckverminderung von 204/103 mmHg auf 182/94 mmHg während des Treppensteigens statistisch signifikant nachgewiesen werden. Vermutlich spielte nun die antihypertensive Wirkung von Hydralazin keine Rolle mehr, da sowohl am Abend wie auch am nächsten Morgen die Belastungsblutdrucke etwas stärker vermindert waren als die Ruheblutdrucke. Diese Beobachtung wäre unter der Monotherapie mit einem Beta-Rezeptorenblocker zu erwarten gewesen.

2.4. Beeinflussung des Blutdrucks während der Nacht

Die während der Nacht gemessenen Blutdruckwerte wurden weder durch Metoprolol noch durch CGP 10.217 beeinflusst. So betrug der mittlere Schlafblutdruck des Patientenkollektivs, welches Metoprolol erhielt, in der Kontrollmessung 148/87 mmHg, unter Therapie verminderte sich der mittlere Schlafblutdruck nur geringfügig und statistisch nicht signifikant auf 146/82 mmHg. Unter CGP 10.217 konnten wir ebenfalls nur eine statistisch nicht signifikante Verminderung des mittleren Schlafblutdrucks von 141/79 mmHg auf 133/79 mmHg beobachten. Ähnlich gering war der Einfluß beider Medikamente auf den minimalen Schlafblutdruck und auf den beim wachen Patienten vor dem Aufstehen gemessenen Ruheblutdruck. Diese Beobachtungen stehen in Übereinstimmung mit anderen Auto-

ren, die bei leichter bis mittelschwerer Hypertonie (Schweregrade WHO I und II) ebenfalls keine Beeinflussung des Schlafblutdrucks durch Antihypertensiva feststellen konnten (88, 89, 91, 114). Folgende Gründe waren als Erklärung für unsere Beobachtungen dienen:

1. Hochdruckkranke mit leichter bis mittelschwerer Ausprägung der Hypertonie liegen nachts ohnehin weitgehend im normotensiven Bereich. Dies zeigen auch die anlässlich der Kontrolluntersuchung nachts gemessenen Blutdruckwerte beider Kollektive.

2. Es ist anzunehmen, daß die Medikamentenwirkung bei Gabe des jeweiligen Präparates am vorangehenden Morgen nachts weitgehend ausgeklungen war (siehe dazu auch Kap. 2.1.1. und 2.1.2.). Einschränkung muß hiermit erwähnt werden, daß die Wirkung von Beta-Rezeptorenblockern länger anhält, als es der jeweilige Plasmaspiegel vermuten läßt (88). Wahrscheinlich hat sich bei beiden Präparaten ein gewisses Quantum beta-blockierender Potenz bis zum Morgen erhalten, das aus folgender Erwägung während der Nacht nicht zum Tragen kam:

3. Beta-Rezeptorenblocker senken den Blutdruck durch eine direkte Blockade adrenerger Neurorezeptoren, also durch Unterbrechung des sympathischen Reizleitungssystems. Am Tage überwiegt innerhalb des autonomen Nervensystems der Sympathikotonus, man spricht auch von der ergotropen Phase innerhalb des Tagesrhythmus. Nachts hingegen ist ein deutliches Überwiegen des Vagotonus, also des Parasympathikus festzustellen; man bezeichnet dies als trophotrope Phase. Eine Unterbrechung der Reizleitung des Sympathikus,

wie sie die Blockade von Beta-Rezeptoren darstellt, bietet nun keinen Angriffspunkt für die Senkung des Blutdrucks, da der Sympathikotonus nachts ohnehin von untergeordneter Bedeutung ist.

Es ist anzunehmen, daß ein Zusammenspiel der genannten Gründe für das geringe Ausmaß der Blutdrucksenkung durch Metoprolol und durch CGP 10.217 während der Nacht als Ursache in Frage kommt.

5.5. Beeinflussung der Pulsfrequenzen

Ein weiterer gemeinsamer Effekt der Beta-Rezeptorenblocker besteht in einer Verminderung der Pulsfrequenz als direkter Folge der Beta-Rezeptorenblockade (16, 87). BECKER und Mitarb. konnten noch 24 Stunden nach der Gabe von 100 mg Metoprolol eine Verringerung der Pulsfrequenz unter Belastung beobachten, die in ihrem Ausmaß einem Drittel der Maximalwirkung entsprach (16). Nach JOHNSON ist nach oraler Gabe von 100 mg Metoprolol nach 6 - 7 Stunden mit der Hälfte der Maximalwirkung auf die Pulsfrequenz zu rechnen (80). Wir konnten in unseren Untersuchungen eine Pulsverminderung bis einschließlich der Abendperiode, also 10 Stunden nach oraler Einnahme von 100 mg bzw. 200 mg Metoprolol, statistisch signifikant nachweisen. Dabei konnten wir unter Belastung eine stärkere Pulsverringerung als unter Ruhebedingungen beobachten, es liegt damit auch hier ein wirkungsdifferenzierender Effekt des Beta-Rezeptorenblockers vor. So verringerte sich unter der Therapie mit Metoprolol die Pulsfrequenz in der 3. Minute vor Beginn der fahrradergometrischen Belastungsuntersuchung von 88 auf 66 Schläge in der Minute, unter Ausbelastung mit durchschnittlich 100 Watt von

151 auf 110 und in der 3. Minute nach Beendigung der Belastung von 113 auf 79 Schläge in der Minute. Die Ausgangspulsfrequenz wurde damit auch unter Therapie nach drei Minuten noch nicht erreicht.

Während der Nacht konnte keine Beeinflussung der Pulsfrequenz durch Metoprolol beobachtet werden. Dies mag zum einen mit dem Abklingen der Medikamentenwirkung zu erklären sein, zum anderen, wie in Kap. 5.4. beschrieben, an der nachts nur geringen Effektivität einer Blockierung sympathischer Impulse.

Unter der Therapie mit CGP 10.217 konnte eine signifikante Verminderung der Pulsfrequenz nur während des Treppensteigens in der Mittagsperiode und unter der Ergometerbelastung, die vor der Mittagsperiode etwa 3 Stunden nach der Tabletteneinnahme durchgeführt wurde, beobachtet werden. Die Beobachtung, daß dieser Effekt von CGP 10.217 nur unter Belastung zu sehen war, spricht dafür, daß er auf den Beta-Rezeptorenblocker Oxprenolol zurückzuführen ist. Von Chlorthalidon ist kein Einfluß auf die Pulsfrequenz bekannt, und Hydralazin bewirkt eher eine reflektorische Steigerung der Pulsfrequenz. Auch hier konnten wir eine gewisse Wirkungsdifferenzierung hinsichtlich des Belastungs- und Ruhepulses beobachten, der Einfluß auf die Pulsfrequenz unter Belastung war größer. In der 3. Minute vor Belastungsbeginn auf dem Fahrradergometer konnte unter CGP 10.217 eine Frequenzverminderung von 90 auf 81 Schläge in der Minute festgestellt werden, unter Ausbelastung mit durchschnittlich 90 Watt verminderte sich der Puls von 149 auf 126 Schläge und in der 3. Minute nach der Belastung von 118 auf 99 Schläge in der Minute. Ähnliche Beobachtungen machten auch

FRANZ und LOHMANN in ihrer Studie über CGP 10.217 (53): In Ruhe vor der Belastung verringerte sich der Puls von 75,1 auf 63,8, unter Belastung mit 100 Watt von 123,3 auf 103,1 und in der 3. Minute nach der Belastung von 90,2 auf 75,4 Schläge pro Minute. Auch hier wurde, wie in unserer Studie, in der 3. Minute nach Beendigung der Belastung ohne Therapie und unter Therapie die Ausgangspulsfrequenz noch nicht erreicht.

In der Nacht und am Morgen konnte kein Einfluß von CGP 10.217 auf die Pulsfrequenz festgestellt werden. Hierfür mögen die bereits beschriebenen (s. Kap. 5.4.) Gründe als Ursache in Frage kommen.

5.6. Schlußfolgerungen

Die blutdrucksenkende Wirkung von Metoprolol war in dem gewählten Kollektiv von 10 Hochdruckkranken 4 Stunden nach der Tabletteneinnahme am stärksten ausgeprägt. Nach 9 Stunden waren noch 7 und nach 23 Stunden 6 Patienten in Ruhe und unter leichter Belastung normotensiv. Zur dauernden Erhaltung normotensiver Blutdruckwerte ist eine einmalige, nur bei manchen Patienten zweimalige Tagesgabe von Metoprolol zu empfehlen.

Unter der Therapie mit CGP 10.217 lagen bereits 9 Stunden nach der Tabletteneinnahme bei 6, nach 23 Stunden bei 8 der 9 Patienten des gewählten Kollektivs die Blutdruckwerte in Ruhe und unter leichter Belastung im hypertensiven Bereich von vor Therapie. Um über den ganzen Tag normotensive Blutdruckwerte zu erhalten, ist daher eine zweimalige, in manchen Fällen dreimalige tägliche Dosierung von

CGP 10.217 zu empfehlen.

Um einen Hinweis über die Wirksamkeit einer antihypertensiven Therapie bei den genannten Präparaten zu gewinnen, ist zumindest am Beginn der Therapie eine regelmäßige ambulante Blutdruckkontrolle zu empfehlen. Dies lässt sich in den meisten Fällen durch Selbstmessung des Blutdrucks erreichen.

6. Zusammenfassung

Unter Anwendung der Mikrokatheter-Blutdrucktelemetrie wurde der Einfluß von zwei antihypertensiven Präparaten, Metoprolol und CGP 10.217, auf das Alltagsblutdruckprofil von Hochdruckkranken untersucht.

Metoprolol ist ein kardioselektiver Beta-Rezeptorenblocker, bei CGP 10.217 handelt es sich um eine feste Kombination des Beta-Rezeptorenblockers Oxprenolol (80 mg), des Vasodilatators Hydralazin (25 mg) und des Diuretikums Chlorthalidon (10 mg). Die Prüfung von Metoprolol wurde an 10 Patienten, die Prüfung von CGP 10.217 an 9 Patienten mit leichter bis mittelschwerer essentieller Hypertonie (Schweregrade I und II nach den Richtlinien der WHO zur Einteilung des Bluthochdrucks (160)) durchgeführt. Die erste blutdrucktelemetrische Langzeitmessung von 36 Stunden Dauer fand als Kontrollmessung nach mindestens 10 Tagen ohne antihypertensive Therapie statt. Nach 10 - 12 Tagen unter Therapie von 100 mg bzw. 200 mg Metoprolol/die oder 1 Tablette CGP 10.217/die erfolgte die zweite Messung unter der gleichen Versuchsanordnung. Aus der kontinuierlichen Blutdruck- und Pulsregistrierung wurden die Werte aus drei standardisierten Perioden alltagsnaher Belastung, die Blutdruck- und Pulswerte aus einer fahrradergometrischen Belastungsuntersuchung sowie die nachts registrierten Blutdruck- und Pulswerte statistisch ausgewertet.

Die zu prüfenden Präparate Metoprolol und CGP 10.217 wurden am Morgen oral gegeben. Die blutdrucksenkende Wirkung beider

Medikamente war 4 Stunden nach der Tabletteneinnahme am stärksten ausgeprägt. Nach 9 Stunden konnte sie für Metoprolol noch deutlich nachgewiesen werden, die Wirkung von CGP 10.217 war zu diesem Zeitpunkt bereits stark abgeschwächt. Der Blutdruck während der Nacht blieb von beiden Medikamenten nahezu unbeeinflusst. Am Morgen, etwa 25 Stunden nach der Tabletteneinnahme, konnte der blutdrucksenkende Effekt von Metoprolol noch schwach nachgewiesen werden, während die Wirkung von CGP 10.217 weitgehend abgeklungen war.

Beide Medikamente unterscheiden sich deutlich hinsichtlich ihres Wirkungsprofils. Metoprolol vermindert den belastungsbedingten Blutdruckanstieg stärker als den Ruheblutdruck, CGP 10.217 senkt den Ruheblutdruck und den Belastungsblutdruck im gleichen Ausmaß.

Eine für Beta-Rezeptorenblocker typische Verminderung der Pulsfrequenz konnte für Metoprolol noch nach 9 Stunden, für CGP 10.217 nur noch nach etwa 4 Stunden nach der Einnahme gezeigt werden.

Um über den ganzen Tag eine ausreichende Blutdrucksenkung zu erhalten, ist für die Therapie mit Metoprolol eine einmalige (bei manchen Patienten zweimalige), für die Therapie mit CGP 10.217 eine zweimalige (eventuell dreimalige) Gabe pro Tag unter zumindest anfangs regelmäßiger Blutdruckkontrolle zu empfehlen.

7. Verzeichnisse

7.1. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Punktionsbesteck mit Zubehör	Seite 30
2: Schematische Darstellung des Druckumwandlers	31
3: Schematische Darstellung der Frequenzmodulation	32
4: Patientenseitige Apparatur	33
5: Schulter - Tragetasche	34
6: Patient beim Spaziergang auf dem Klinikgelände	35
7: Stationäre Empfangseinheit	36
8: Statische Eichung	37
9: Standardisierte Periode	39
10: Angeschlossener Mikrokatheter	41
11: Messungsablauf	42
12: Auswertungsmodus einer standardisierten Periode	44
13: Kurvenausschnitte aus einer blutdrucktelemetrischen Langzeitmessung	44
14: Nachtblutdrucke	45
15: Metoprolol - Ergebnisse mittags	51
16: Metoprolol - Ergebnisse abends	52
17: Metoprolol - Ergebnisse morgens	53
18: Metoprolol - Ergometrieprotokoll	54
19: Metoprolol - Ergebnisse der Ergometerbelastung	55
20: Metoprolol - Blutdruck- u. Frequenzverhalten nachts	56
21: CGP 10.217 - Ergebnisse mittags	64
22: CGP 10.217 - Ergebnisse abends	65
23: CGP 10.217 - Ergebnisse morgens	66
24: CGP 10.217 - Ergometrieprotokoll	67

Abb. 25: CGP 10.217 - Ergebnisse der Ergometerbelastung	S.68
26: CGP 10.217 - Blutdruck- u. Frequenzverhalten nachts	69
27: Wirkungsprinzip eines Beta-Rezeptorenblockers	78
28: Wirkungsprinzip eines Vasodilatators	81
29: Wirkungsprinzip der Kombination von einem Beta-Rezeptorenblocker mit einem Vasodilatator	82
30: Wirkungsprinzip eines Diuretikums	82

Die Veröffentlichung der Abbildungen 27 - 30 geschah mit freundl. Genehmigung der Fa.ASTRA Chemicals GmbH, Wedel/Holstein.

7.2. Tabellenverzeichnis

Taf. 1: Patientengut Metoprolol	49
2: Patientengut CGP 10.217	49
3: Metoprolol - systolische Blutdruckwerte der standardisierten Perioden	58
4: Metoprolol - diastolische Blutdruckwerte der standardisierten Perioden	59
5: Metoprolol - Pulsfrequenzen der standard. Perioden	60
6: Metoprolol - Pulsfrequenzen und Blutdruckwerte während der Ergometrie	61
7: Metoprolol - Blutdruckwerte während der Nacht	62
8: CGP 10.217 - systolische Blutdruckwerte der standardisierten Perioden	71
9: CGP 10.217 - diastolische Blutdruckwerte der standardisierten Perioden	72
10: CGP 10.217 - Pulsfrequenzen der standard. Perioden	73
11: CGP 10.217 - Pulsfrequenzen und Blutdruckwerte während der Ergometrie	74
12: CGP 10.217 - Blutdruckwerte während der Nacht	75

7.3. Literaturnachweis

- 1 Ablad, B., G. Johanson, M. Hennig: The effects of Hydralazine administered into brachial artery on adrenergic vasoconstrictor stimuli in the hand.
Acta pharmacol. toxicol. 19, 165 (1962)
- 2 Ablad, B.: A study of the mechanisms of hemodynamic effects of Hydralazine in man.
Acta pharmacol. toxicol. 20, suppl. I (1963)
- 3 Ablad, B., E. Carlsson, L. Ek: Pharmacological studies of two new cardioselective betareceptor antagonists.
Life Sci. 12, part 1, 107 (1973)
- 4 Ablad, B., I. Börjesson, E. Carlsson, G. Johnsson: effects of metoprolol and propranolol on some metabolic responses to catecholamines in anaesthetized dog.
Acta pharmacol. toxicol. 36, suppl. V, 85 (1975)
- 5 Aenishanslin, W., J. Pestalozzi-Karpel, U. C. Dubach, P. R. Imhof, M. Turri: Antihypertensive therapy with adrenergic betareceptor-blockers and vasodilators.
Europ. J. Pharmacol. 4, 177 (1972)
- 6 Ahlmark, G., H. Seatre, M. Korsgren: Reduction of sudden death after myocard. infarction by treatment with alprenolol. Lancet, II/1974, 1563

- 7 Ahlquist, R. P.: A study of adrenotropic receptors.
Am. J. Physiol. 153, 586 (1948)
- 8 Alcaron-Segovia, D., J. A. Worthington, L. E. Ford, K. Hakim:
Lupus diathesis and the hydralazine syndrome.
New Engl. J. Med. 272, 462 (1965)
- 9 Amsterdam, E. A., S. Wolfson, R. Gorlin: Effect of therapy on
Survival in angina pectoris.
Ann. Int. Med. 68, 1151 (1968)
- 10 Araujo, J., M. de Amador, A. Brito, H. Sabino: Oxprenolol
und seine Kombination mit Chlorthalidon oder Hydralazin
zur Behandlung der arteriellen Hypertonie.
J. Méd. Port. 91 (1968), 485 (1976)
- 11 Arnold, J. H.: Zur Behandlung der Hypertonie mit Diuretika.
In: Renaler Transport und Diuretika, K. Thürau, H. Jahr-
merker (Hrsg.), Springer, Berlin 1969, S. 337
- 12 Assaykeen, T. A., P. L. Clayton, A. Goldfein, W. F. Ganong:
Effect of alpha- and beta-adrenergic blocking agents on
the renal response to hypoglycemia and epinephrine in dogs.
Endocrinology 87, 1318 (1970)
- 13 Bachmann, A., L. Thies, M. P. Meynen, M. Graf: Die drahtlose
Blutdruckregistrierung unter physiologischen Belastungen.
Verh. dtsch. Ges. Kreisf.-Forsch. 33, 185 (1967)

- 14 Bachmann, E., J. Trevis: Die drahtlose Übertragung kontinuierlicher direkter Blutdruckmessung.
Z. Kreisl.-Forsch. 56, 188 (1967)
- 15 Barath, E.: Arterial hypertension and physical work.
Arch. intern. Med. 42, 296 (1928)
- 16 Becker, H. J., W. Preussler, M. Kaltenbach: Dosis - Wirkungsbeziehungen von Beta-Sympatholytika unter besonderer Berücksichtigung von Metoprolol.
In: Dietz, R. (Hrsg.): Essentieller Hochdruck und seine Behandlung; Deutsch - Skand. Symposium Kopenhagen 1976, Schattauer 1977, S. 146
- 17 Bein, H. J., F. Gross, J. Tripod, R. Meier: Experimentelle Untersuchung über die Kreislaufwirkung der blutdrucksenkenden Hydrazinophthalazinderivate Apresolin und Nepresol.
Schweiz. med. Wschr. 83, 336 (1953)
- 18 Bein, H. J., F. Gross, J. Tripod, R. Meier: Experimentelle Untersuchungen über die Kreislaufwirkung der blutdrucksenkenden Hydrazinophthalazinderivate Apresolin und Nepresol. Periphere und zentrale Wirkung.
Schweiz. med. Wschr. 83, 1 (1953)
- 19 Berglund, G., L. Wilhelmsen, R. Lannerstedt, L. Hansen u.a.: Coronary heart diseases after treatment of hypertension.
Lancet I/1978, 1

- 20 Bevan, A. T., A. J. Honour, F. G. Stott: Direct arterial
pression recording in unrestricted man.
Clin. Sci. 36, 329 (1969)
- 21 Black, J. W., J. S. Stephenson: Pharmacology of a new β -re-
ceptor blocking compound (nethalide).
Lancet II/1962, 311
- 22 Black, J. W., W. A. Duncan, R. G. Shanks: Comparison of
some properties of nethadol and propranolol.
Br. J. Pharmacol. 25, 577 (1965)
- 23 Bock, K. D., F. Groß: Abschwächung pressorischer Wirkungen
durch Sali-Diuretika.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmacol. 238,
339 (1960)
- 24 Bock, K. D., W. Kreuzenbeck: Über die Tagesschwankungen des
arteriellen Blutdrucks.
In: Heilmeyer, L. u. H. J. Holtmeier (Hrsg.): Hochdruck-
forschung, Fortschritte auf dem Gebiet der inneren Medi-
zin, Thieme, Stuttgart 1965, S. 72
- 25 Bodin, N.-O., K. O. Borg, R. Johansson, C.-H. Ramsay, I. Skan-
berg: Tissue distribution of metoprolol- (^3H) in the
mouse and the rat.
Acta pharmacol. toxicol. 36, suppl V, 116 (1975)

- 26 Bodin, N.-O., H. Flodh, G. Magnusson, T. Malmfors, J. A. Nymberg: Toxicological studies on metoprolol.
Acta pharmacol. toxicol. 36, suppl. V, 96 (1975)
- 27 Borg, K. O., E. Carlsson, L. Ek, R. Johansson: Combined pharmacokinetic and pharmacodynamic studies of metoprolol in the rat and the dog.
Acta pharmacol. toxicol. 36, suppl. V, 24 (1975)
- 28 Borg, K. O., E. Fellenius, R. Johansson, M. Wallborg: Pharmacokinetic studies of metoprolol in the rat and in the dog.
Acta pharmacol. toxicol. 36, suppl. V, 104 (1975)
- 29 Borg, K. O., E. Carlsson, K.-J. Hoffman, T.-E. Jönsson, H. Thorin, B. Wallis: Metabolism of metoprolol- (^3H) in man, the dog and the rat.
Acta pharmacol. toxicol. 36, suppl. V, 125 (1975)
- 30 Bravo, E. L., R. Tarazi, H. P. Dustan: Beta-adrenergic blockade in diuretic treated essential hypertensive subjects.
New Engl. J. Med. 292, 66 (1975)
- 31 Brooks, H., H. J. Carroll: A clinical study of the effects of sleep and rest on blood pressure.
Arch. intern. Med. 10, 96 (1912)
- 32 Brunner, H., P. R. Hedwall, M. Meier: Pharmakologische Untersuchungen mit "Oxprenolol", einem adrenergen Betarezeptorenblocker.
Arzneimittel-Forsch. 18, 146 (1968)

- 33 Bühler, P. R., J. H. Larragh, E. D. Darracott jr., H. R. Brunner: Propanolol inhibition of renin secretion. A specific approach to diagnosis and treatment of renin-dependent hypertensive diseases.
New Engl. J. Med. 287, 1209 (1972)
- 34 Bühler, P. R., O. Bertel, E. E. Lütold, G. Feret: Vereinfachte antihypertensive drei-Komponententherapie mit Beta-Blocker - Basis, Diuretikum und Vasodilatatorzusatz.
In: Maurer, W., A. Schömig, R. Dietz, P. R. Lichtlen (Hrsg.): Beta-Blockade, Thieme, Stuttgart 1978, S. 129
- 35 Bühler, P. R., W. Kowski, P. Bolli, O. Bertel: Das Potential der Beta-Blocker in der Hochdruckbehandlung.
Internist 19, 510 (1978)
- 36 Carlsson, B., B. Ablad, A. Brandström, B. Carlsson: Differentiated blockade of the chronotropic effects on various adrenergic stimuli in the cat heart.
Life Sci. 11, part I, 953 (1972)
- 37 Carlsson, B.: Differentiated blockade of the chronotropic effects on various adrenergic stimuli in the cat heart.
Acta pharmacol. toxicol. 31, suppl. I, 63 (1972)
- 38 Carstenfors, J., H. Johnsson, L. Orö: Effect of alprenolol on blood pressure and plasmarenin-activity in hypertensive patients.
Acta med. scand. 193, 189 (1973)

- 39 Conway, F. J.: The antihypertensive effect of propranolol and other beta-adrenoreceptor blocking agents.
In: Davies, D. S. und J. L. Reid (Hrsg.): Central action of drugs in regulation of blood-pressure, Pitman Medical Publishing Co. Ltd., London 1975
- 40 Cottier, F., R. Gloer, I. Pugatsch: Die Wirkung einer langdauernden Hygrotonbehandlung auf die Hypertonie.
Schweiz. med. Wschr. 90, 540 (1960)
- 41 Crook, E. R. M., E. E. Raftery: Treatment of "non accelerated" essential hypertension with oxprenolol.
Circulation 45/46, suppl. 2, 142 (1972)
- 42 Day, M. D., A. G. Roach: Central adrenoreceptors and the control of arterial blood-pressure.
Clin. exp. Pharmacol. Physiol. 1, 347 (1974)
- 43 Dengler, H. J.: Hypertonie.
In: Schettler, G. (Hrsg.): Innere Medizin, Band I, Thieme, Stuttgart 1976, S. 205
- 44 Distler, A.: Arterielle Hyper- und Hypotonie.
In: Wolff, H. P. u. T. R. Weihrauch (Hrsg.): Internistische Therapie, Urban & Schwarzenberg, München - Wien - Baltimore 1977, S. 616

- 45 Dufey, K., B. Krönig, G. Fries, R. Gunkel, U. Walter, H. P. Wolff: Beeinflussung des Blutdruckprofils Hochdruck-kranker durch Pindolol.
Dtsch. med. Wschr. 100, 1726 (1975)
- 46 Dunlop, D., R. G. Shanks: Selektive blockade of adrenorezeptive beta-rezeptors in the heart.
Brit. J. Pharmacol. 32, 201 (1968)
- 47 Editor: Brit. Med. J. 1, 222 (1976)
- 48 Ek, L., C. Dalhög, E. Carlsson, B. Lisander, J. Martner, B. Ablad: Hemodynamic effects of two adrenergic betarezeptor antagonists in conscious dogs.
Acta physiol. scand., suppl. 396, 98 (1973)
- 49 Finnerty, F. A., M. Davidov, S. Kakaviatos: Relation of sodium balance to arterial pressure during drug-induced saluresis.
Circulation 37, 175 (1968)
- 50 Forrest, W. A.: Oxprenolol and a thiazide diuretic in the treatment of essential hypertension - a large general practice study.
Brit. J. clin. Pract. 27, 331 (1973)
- 51 Forrest, W. A.: Combined diuretic, beta-blocker and vasodilator therapy in hypertension.
Aust. Fam. Phys. 4, Special Issue (1969)

- 52 Franciosa, J. A., E. D. Freis, J. Conway: Hypertensive and hemodynamic properties of the new betaadrenergic blocking agent Timolol. Circulation 48, 118 (1973)
- 53 Franz, I.-., F. W. Lohmann: Die Bedeutung der ergometrischen Untersuchung zur Beurteilung der antihypertensiven Therapie. Dtsch. med. Wschr. 103, 1478 (1978)
- 54 Freeman, J. W., L. W. Knight: Oxprenolol and Hydralazine in the treatment of hypertension. Med. J. Aust. 1, spec. suppl., 12 (1975)
- 55 Freis, E. D., J. C. Rose, T. F. Higgins, F. A. Finnerty jr, R. T. Kelley, E. A. Partenope: The hemodynamic effects of hypotensive drugs in man. IV. I-Hydrazinophthalazine. Circulation 8, 199 (1953)
- 56 Freis, E. D.: Effects of treatment on morbidity in hypertension: Results in patients with diastolic blood pressures averaging 115 through 129 mmHg. Veterans administration cooperative study group on antihypertensive drugs. J. Amer. med. Ass. 202, 1028 (1967)
- 57 Freis, E. D.: Effects of treatment on morbidity in hypertension II: Results in patients with diastolic blood pressure averaging 90 through 114 mmHg. Veterans administration cooperative study group on antihypertensive agents. J. Amer. med. Ass. 213, 1143 (1970)

- 58 Freis, E. D.: Effectiveness of Drug Therapy in Hypertension:
Present status. A Review.
Circulat. Res. Vols. XXVII, XXIX, suppl. II (1971)
- 59 Friesewinkel, H.: Begrüßung und Einleitung in: Weber, E., U.
Gundert-Remy, A. Schrey (Hrsg.): Patienten Compliance,
Workshop am 14. Mai 1977 über Verbesserung der Arzt-
Patient-Beziehung in Frankfurt a. M.; Witzstrock Baden-
Baden - Köln - New York 1977, S. 13
- 60 Ganong, W. F.:
Review of Medical Physiology. 5th Edition 1971.
Lange Med. Publications, Los Altos, California, USA
- 61 Garnier, R.: Die Rolle der Beta-Blocker in der Therapie der
Hypertonie.
Der Informierte Arzt (DIA) 4, Nr. 7, 30 (1976)
- 62 Gilmore, E., J. Weil, Ch. Chidsey: Treatment of essential
hypertension with a new vasodilator in combination with
beta-adrenergic blockade.
New Engl. J. Med. 282, 521 (1970)
- 63 Gessler, U.: Therapie der essentiellen Hypertonie.
Dtsch. med. J. 13, 496 (1962)
- 64 Goble, A. J.: Diuretics, Beta-Blockers and Vasodilators
- dosage in mild and moderate hypertension.
Med. J. Aust. 1, spec. suppl., 14 (1975)

- 65 Graf, W., E. Girod, E. Schmidt, W. G. Stoll: Zur Konstitution von Benzophenon-2-Carbonsäure-Derivaten.
Helv. chim. Acta 42, 1085 (1959)
- 66 Graulich, M.: Telemetrische Langzeitmessungen zur pharmakologischen Beeinflussbarkeit Hochdruckkranker. Untersuchungen zu Clonidin, Dichlorphenoxyäthyl-imidazolin, einer Urapidil-Retardform und Dihydralazin.
Inauguraldissertation Mainz 1976
- 67 Green, E. G.: Improvement in prognosis of myocardial infarct. by long term beta adrenorezeptor blockade by using practolol.
Br. Med. J. III, 735 (1975)
- 68 Gross, F.: Klinische Pharmakologie der β -Adrenorezeptoren Blocker.
Internist 19, 504 (1978)
- 69 Gugler, R.: Therapie mit Beta-Rezeptorenblockern.
Internist 19, 547 (1978)
- 70 Hafkenschiel, J. H., A. Lindauer: 1-Hydrazinophthalazine (Apresoline) in the treatment of hypertension: A two-year study.
Circulation 7, 78 (1953)

- 71 Hamson, L.: Beta-adrenergic blockade in essential hypertension. Effects of propranolol on hemodynamic parameters and plasma renin activity.
Acta med. scand., suppl. 550 (1973)
- 72 Hellebrecht, D., B. Lemmer, B. Wiethold, H. Grobecker: Measurement of hydrophobicity, surface activity, lokal anesthesia and myocardial conduction celerity as quantitative parameters of non specific membrane affinity of nine beta-adrenergic blocking agents.
Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmacol. 227, 211 (1973)
- 73 Hildreth, E. A., E. C. Biro, T. A. McCreary: Persistence of the hydralazine syndrome: A follow-up study of 11 cases.
J. Amer. med. Ass. 173, 675 (1960)
- 74 Hill, L.: On Rest, Sleep, and Work and the concomittant Changes in the Circulation of Blood.
Lancet I/1898, 282
- 75 Hollander, W., R. W. Wilkins: The pharmacology and clinical use of rauwolfia, hydralazine and aldosteroneantagonists in arterial hypertension.
Progr. cardiovasc. Dis. 8, 291 (1966)
- 76 Johansson, B.: Effects of propranolol and a new "cardioselective" beta-blocker, H 93/26, on responses of isolated rat atria in isoprenaline and noradrenaline.
Europ. J. Pharmacol. 24, 333 (1973)

- 77 Johnsson, G., M. de Guzman, H. Bergman, R. Sannerstedt: The hemodynamic effects of Alprenolol and Propanolol at rest and during exercise in hypertensive patients. Pharmacol. Clin. 2, 34 (1969)
- 78 Johnsson, G., G. Regardh, L. Sölvell: Combined pharmacodynamic studies in man of the β_1 - receptor antagonist metoprolol. Acta pharmacol. toxicol. 36, suppl. V, 31 (1975)
- 79 Johnsson, G.: Influence of metoprolol and propanolol on hemodynamic effects induced by adrenaline and physical work. Acta pharmacol. toxicol. 36, suppl. V, 59 (1975)
- 80 Johnsson, G.: Klinisch-pharmakologische Untersuchungen über Metoprolol, klinische Bedeutung der β_1 -Rezeptorenspezifität. In: Dietz, R., K. G. Hofbauer (Hrsg.): Essentieller Hochdruck und seine Behandlung; Deutsch - Skand. Symposium Kopenhagen 1976, Schattauer 1977, S. 134
- 81 Jorgensen, C. K., K. Wang, Y. Wang, F. L. Gobel, R. R. Nelson, H. Taylor: Effects of propanolol on myocardial oxygen consumption and its hemodynamic correlates during upright exercise. Circulation 48, 1173 (1973)
- 82 Kaufmann, W.: Die Bedeutung der Caluretika für die Therapie der Hypertonie. In: F. Krück, W. Leppla (Hrsg.): Klinische Pharmakologie der Diuretika, Urban & Schwarzenberg, München 1969, S. 93

- 83 Kennedy, C. G., J. D. Crawford: An antimineralcorticoid action of some saluretic sulphonamids.
Nature (London) 184, 1492 (1959)
- 84 Kopp, U., M. Aurell, E. Fellenius, I.-M. Nilsson, B. Ablad:
The effect of the beta receptor blockers on renin release induced by sympathetic nerve stimulation in the anesthized dog. Acta med. scand. 193, 196 (1973)
- 85 Kirkendall, W. M., W. E. Connor, F. Aboud, S. R. Rastogi, Th. A. Anderson, M. Fry: The effect of dietary sodium on the blood pressure of normotensive man.
In: Genest, J., E. Koiw (Hrsg.): Hypertension, Springer, Berlin 1972, S. 360
- 86 Kirkendall, W. M., E. E. Page: Polyneuritis of two cases and discussion of adverse reactions to hydralazine.
J. Amer. med. Ass. 167, 427 (1958)
- 87 Klaus, D.: Chronisch arterielle Hypertonie.
In: Klaus, D. (Hrsg.): Kardiologie Hypertonie, Springer, Berlin - Heidelberg - New York 1974
- 88 Lorenz, H.: Blutdruckvariabilität bei Hochdruckkranken.
Ergebnisse telemetrischer Langzeitmessungen.
Hüthig, Heidelberg 1976

- 89 Krönig, B., K. Dufey, K. Meuter, H. P. Wolff, F. Knappen:
Ausmaß des Belastungsblutdruckes bei 40- bis 65jährigen
Blutdruckgesunden, unbehandelten und behandelten Hochdruck-
kranken.
Verh. dtsch. Ges. Inn. Med. 82, 1278 (1976)
- 90 Krönig, B.: Langzeittherapie der Hypertonie.
Der Krankenhausarzt 1, 3 (1977)
- 91 Krönig, B., H. Zschiedrich, K. Riechmann, J. Emich, H. P.
Wolff: Beeinflussung des Alltagsblutdruckprofils Hochdruck-
kranker durch Metoprolol.
In: Dietz, H., K. G. Hofbauer (Hrsg.): Essentieller Hochdruck
und seine Behandlung; Deutsch - Skand. Symposium Kopenhagen
1976, Schattauer 1977, S. 177
- 92 Kuschinsky, G.: Taschenbuch der modernen Arzneibehandlung:
Angewandte Pharmakologie.
Thieme, Stuttgart 1975
- 93 Lambert, D. M. D.: Hypertension and myocardial infarction.
Br. Med. J. 1974 III, 685
- 94 Lands, A. M., F. P. Ludvena, H. J. Buzzo:
Differentiation of receptors responsive to Isoproterenol.
Life Sci. 6, 2241 (1967)

- 95 Lehmann, H. U., O. A. Beck, H. Hochrein
 In Vorbereitung (1978)
- 96 Lewis, P. J.: Central action of propranolol.
 In: Davies, D. S., J. L. Reid (Hrsg.): Central action
 of drugs in the regulation of blood pressure; Pitman
 Medical Publishing Co. Ltd. London (1975)
- 97 Linke, A.: Die Behandlung des Diabetes insipidus mit salure-
 tischen Sulfonamiden.
 Med. Welt, 968 (1960)
- 98 Ljung, B.: Nervous and myogenic mechanisms in the control
 of a vascular neuroeffector system.
 Acta physiol. scand. 349, suppl., 33 (1970)
- 99 Loew, D.: Antihypertensive Therapie mit Diuretika.
 In: Meng, K., D. Loew (Hrsg.): Diuretika. Chemie,
 Pharmakologie, Therapie; Thieme, Stuttgart 1974, S. 159
- 100 Losse, H., F. Hinsen: Untersuchungen über die Häufigkeit
 verschiedener Hochdruckformen bei 3340 Hypertonikern.
 Z. Kreisl.-Forsch. 47, 39 (1958)
- 101 Louis, W. J., A. E. Doyle, J. K. Dawborn, C. I. Johnston:
 A comparison of Chlorthalidone, Chlorothiazide, and
 Cyclopenthiazide in the treatment of hypertension.
 Med. J. Aust. 2, 23 (1973)

- 102 Lund-Johannsen, D.: Hemodynamic long - term - effects of a new beta-adrenergic blocking drug, Atenolol (ICI 66082) in essential hypertension.
Brit. J. Pharmacol. 3, 445 (1976)
- 103 Lydtin, H.: Side effects and contraindications of beta-receptor blocking agents.
Klin. Wschr. 55, 415 (1977)
- 104 Mach, R. S., R. Veyrat: Clinical experiences with some newer diuretics, especially chlorthalidone.
Ann. N. Y. Acad. Sci. 88, 841 (1960)
- 105 Majid, P. A., B. Sharma, C. Saxton, J. Stoker, S. H. Taylor: Hemodynamic effects of oxprenolol in hypertensive patients.
Postgrad. Med. J. suppl. (Nov.), 67 (1970)
- 106 Mann, T., W. Heilm: Sulphonamide as a specific inhibitor of carbonic anhydrase.
Nature (London) 146, 164 (1940)
- 107 Maxwell, G. M.: General and coronary hemodynamic effects of oxprenolol.
Arch. int. Pharmacodyn. 173, 226 (1968)
- 108 Mertz, F. D.: Zum Mechanismus einer akuten antihypertensiven Wirkung durch pharmakologischen Natriumentzug.
Klin. Wschr. (E) 48, 187 (1970)

- 109 Moyer, J. H.: Hydralazine (Apresoline) hydrochloride, pharmacological observations and clinical results in the therapy of hypertension.
Arch. int. Med. 91, 419 (1953)
- 110 Mueller, S. C., G. E. Brown: Hourly Rhythms in Blood Pressure in Persons with Normal and Elevated Pressures.
Ann. int. Med. (interlingua) 3, 1190 (1930)
- 111 Ogilvie, R. I.: Cardiovascular Response under Increasing Doses of Chlorthalidone.
Europ. J. clin. Pharmacol. 2, 339 (1976)
- 112 Prichard, B. N. C., P. M. S. Gillam: Use of Propanolol (Inderal) in the treatment of hypertension.
Brit. med. J. II, 725 (1964)
- 113 Pulver, R., H. Wirz, E.G. Stenger: Über das Verhalten des Diuretikums Hygroton (G 33 182) im Stoffwechsel.
Schweiz. med. Wschr. 89, 1130 (1959)
- 114 Raftery, E. B. u. Mitarb.: Cardiology Department, Northwick Park Hospital, Harrow (GB).
The Lancet I/78, 795 (1978)
- 115 Regardh, C. G., K. O. Borg, R. Johannsen, G. Johnsson, L. Palmer: Pharmakokinetic studies of the selektive β_1 -rezeptor antagonist metoprolol in man.
J. Pharmakokin. Biopharm. 2, 347 (1974)

- 116 Richardson, D. W., A. J. Honour, G. W. Fenton, F. H. Stott,
G. W. Pickering: Variation in arterial pressure through-
out day and night.
Clin. Sci. 26, 445 (1964)
- 117 Riess, W., T. G. Rajagopalam, P. Imhof, K. Schmid, H. Keberle:
Metabolic studies of oxprenolol in animals and man by
means of radio-tracer techniques and GLC - analysis.
Postgrad. Med. J. 46, suppl. (Nov.), 32 (1970)
- 118 Rosskamm, H.: Funktionsprüfungen von Herz und Kreislauf.
Sandoz AG, Nürnberg 1971
- 119 Sannerstedt, R.: Hemodynamic Response to Exercise in Patients
with Arterial Hypertension.
Acta. med. scand. 180, suppl. p. I., 458 (1966)
- 120 Sannerstedt, R.: Hemodynamic findings at rest and during
exercise in mild arterial hypertension.
Amer. J. med. Sci. 258, 70 (1969)
- 121 Sannerstedt, R., J. Stenberg, G. Johnsson, L. Werkö:
Hemodynamic interference of alprenolol with dihydralazine
in normal and hypertensive man.
Amer. J. Cardiol. 28, 316 (1971)
- 122 Sannerstedt, R., J. Stenberg, A. Vedin, C. Wilhelmsson, L. Werkö:
Chronic betaadrenergic blockade in arterial hypertension.
Amer. J. Cardiol. 29, 718 (1972)

- 123 Sannerstedt, R.: Auswahl von Hypertonikern für die alleinige oder kombinierte Behandlung mit Betablockern.
Therapiewoche 25, Heft 33, 4326 (1975)
- 124 Sarre, H.: Allgemeine und spezielle Hypertonie-Therapie.
Nieren- und Hochdruckkrankheiten 1, 31 (1972)
- 125 Schirger, A., J. A. Spittel jr.: Pharmacology and clinical use of hydralazine in the treatment of diastolic hypertension.
Amer. J. Cardiol. 2, 854 (1962)
- 126 Schmidt, F. L.: Herzschlagfrequenz und Leistung.
Karger, Basel 1973
- 127 Schroeder, H. A.: The effect of I-hydrazinophthalazine in hypertension.
Circulation 2, 28 (1952)
- 128 Schwartz, W. B.: The effect of sulfanilamide on salt and water excretion in congestive heart failure.
New Engl. J. Med. 240, 173 (1949)
- 129 Shand, D. G.: Pharmacokinetic properties of the beta-adrenergic blocking drugs.
Drugs 2, 39 (1974)
- 130 Staub, H.: Hypertonie (Übersicht).
Schweiz. med. Wschr. 92, 959 (1962)

- 131 Stenger, E. G.: Zur Pharmakologie von Hygroton, einem neuen
Sali - Diuretikum.
Med. exp. I, 344 (1959)
- 132 Stenger, E. G.: Die diuretische Wirkung neuer Sulfamyl-derivate.
Bull. schweiz. Akad. med. Wiss. 15, 339 (1959)
- 133 Stenger, E. G., H. Wirz, R. Pulver: Hygroton (G 33 182), ein
neues Salidiuretikum mit protrahierter Wirkung.
Schweiz. med. Wschr. 89, 1126 (1959)
- 134 Stenger, E. G., H. Wirz: Pharmakologie und Wirkungsmechanis-
mus von Hygroton.
Chemotherapeutika I, 254 (1960)
- 135 Stenberg, J., H. Wasir, A. Amery, R. Sannerstedt, L. Werkö:
Comparative hemodynamic studies in man of adrenergic
 β_1 -rezeptor blocking agents without (H 93 126 = meto-
prolol) or with (H 87/07) intrinsic sympathomimetic
activity.
Acta pharmacol. toxicol. 36, suppl. V, 76 (1975)
- 136 Stunkard, H. J., G. H. Furman, H. Wachepress, A. R. Wertheim:
Treatment of hypertension disease with hydralazine.
Amer. J. Med. 17, 712 (1954)
- 137 Svedmyr, N., G. Thiringer: Effects of administration of meto-
prolol, practolol and propanolol and their interaction
with isoprenaline on pulmonary function in asthmatics.
Br. med. J. 2, 668 (1974)

- 138 Tarazi, R. C., H. P. Dustan: Beta adrenergic blockade in hypertension. Practical and theoretical implications of long-term hemodynamic variations.
Amer. J. Cardiol. 29, 633 (1972)
- 139 Tobian, L.: Why do thiazide diuretics lower blood pressure in essential hypertension.
Ann. Rev. Pharmacol. 7, 399 (1967)
- 140 Tuckman, J., W. Flury: Möglichkeiten der Behandlung einer Hypertonie mit Beta-Blockern
Ed. Schweiz. Rundsch. Med. (Praxis) 61, 1107 (1972)
- 141 Tuckman, J., J. Hodler, F. Messerli: Treatment of Hypertension with large Doses of the beta-adrenergic blocking agent Oxprenolol, alone and in combination with the Vasodilator Dihydralazine.
Clin. Sci. and Molec. Med. 45, 1595 (1973)
- 142 Ulrych, M., E. D. Frohlich, N. C. Moran: Immediate hemodynamic effects of β -adrenergic blockade with propranolol in normotensive and hypertensive man.
Circulation 37, 411 (1968)
- 143 Villareal, H., A. Revollo, J. E. Exaire, F. Larrando: Effects of chlorothiazide on renal hemodynamics.
Circulation 26, 409 (1962)

- 144 Walter, U., U. Cordes, Th. Philipp, A. Distler: Crossover-Studie über Therapieindikatoren und blutdrucksenkende Wirkung des Beta-Rezeptorenblockers Atenolol und der Diuretikakombination Triamteren - Hydrochlorothiazid. Verh. dtsch. Ges. Inn. Med. 83, 311 (1977)
- 145 Weter, E.: Compliance als unterbewertetes Problem der Pharmakotherapie.
In: Weber, E., U. Gundert-Remy, A. Schrey (Hrsg.): Patienten Compliance, Workshop am 14. Mai 1977 über Verbesserung der Arzt - Patient - Beziehung in Frankfurt a. M.; Witzstrock Baden-Baden - Köln - New York 1977, S. 37
- 146 Weidmann, P., C. Werning, U. Schweikert, D. Stiel, W. Wetter, W. Siegenthaler: Diagnostisches Vorgehen bei arterieller Hypertonie.
Praxis (Schweiz) 59, 738 (1970)
- 147 Weiss, L., Y. Lundgren, B. Folkow: Effects of prolonged treatment with adrenergic β -rezeptor antagonists in blood pressure, cardiovascular design and reactivity in spontaneously hypertensive rats.
Acta Physiol. Scand. 91, 447 (1974)
- 148 Wilhelmsson, C., J. A. Vedin, L. Wilhelmsen u. a.: Reduction of sudden death after myocardial infarction by treatment with alprenolol.
Lancet II/1974, 1157

- 149 Wolkersdorfer, A.: Hypertoniebehandlung mit Trasacor^R in
der ambulanten Praxis. Ergebnisse einer österr. Feld-
studie an 522 Patienten.
Wien. Med. Wschr. 36, suppl. (1976)
- 150 World Health Organisation: Arterial Hypertension and Coronary
Heart Disease: Classification and Criteria for Epidemio-
logical Studies. First Report of the Expert Committee of
Cardiovascular Disease and Hypertension.
Techn. Rep. Ser. 168 (1959)
- 151 Zacest, R., E. Gilmore, J. Koch-Weser: Treatment of essential
hypertension with combined vasodilatation and betaadren-
ergic blockade.
New Engl. J. Med. 286, 617 (1972)
- 152 Zadek, I.: Die Messung des Blutdrucks am Menschen mittels
des Bachschen Apparates.
Z. klin. Med. 2, 509 (1881)

Ich möchte meinen Dank allen aussprechen, die mich bei der Erstellung der vorliegenden Arbeit unterstützt haben. Besonderer Dank gebührt Herrn Prof. Dr. B. Krönig, der mich als Doktorand in das Blutdruck - Telemetrie - Team aufgenommen hatte und unter dessen Aufsicht ich arbeitete, sowie Herrn Dr. H. Zschiedrich, der mir während der Messungen und beim Abfassen der Arbeit stets hilfreich zur Seite stand. Weiterhin möchte ich ganz besonders Frau K. Tzschaschel für ihre vielfältige Hilfe bei der technischen Erstellung der Arbeit danken.

Neustadt/Weinstraße, im Januar 1979

Jürgen Emich

Lebenslauf

Ich wurde am 9. Oktober 1955 als ältester von drei Söhnen des Studiendirektors Dr. Carl A. Emich und seiner Ehefrau Margret, geb. Rummer, in Neustadt an der Weinstraße geboren. Nach dem Besuch der Volksschule in Hambach trat ich 1966 auf das Staatliche Leibniz - Gymnasium in Neustadt über. Dort legte ich nach Überspringen der 10. und 12. Klasse im Juni 1972 das Abitur ab.

Im Sommersemester 1973 begann ich mit dem Studium der Medizin an der Westfälischen Wilhelms - Universität in Münster/Westfalen. Zum Wintersemester 1973/74 wechselte ich an die Johannes - Gutenberg - Universität in Mainz, wo ich im März 1975 die Ärztliche Vorprüfung, im März 1976 den Ersten Abschnitt und im März 1978 den Zweiten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung bestand. Das Sommersemester 1977 verbrachte ich an der Universität Wien. Seit April 1978 absolviere ich das Praktische Jahr am Akademischen Lehrkrankenhaus in Kaiserslautern.

Neustadt/Weinstraße, Januar 1979

Jürgen Emich

